

出願国 アメリカ合衆国
出願日 1975年4月25日
出願番号 52-1034

特許庁長官 片山 石郎 殿

昭和51年4月16日

特許庁長官 片山 石郎 殿

1. 発明の名称

プロスタグランジン類似体
合成物と方法

2. 発明者

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー
住 所 ラベンスウッド 7622
氏 名 ゴードン レオナード ベンディ

3. 特許出願人

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー
住 所 ヘンリエッタストリート 801

名 称 (英名) シ アブブロン カンペニー
代表者 マリー アール ウェルチ

国 籍 アメリカ合衆国

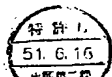
4. 代理人

氏 名 佐々井 彌太郎
電話 354-1285(代)~6

方式 特許庁長官 片山 石郎 殿

5. 添付書類の目録

- | | |
|------------------|-------|
| (1) 明細書 | 1通 |
| (2) 発明の概要 | 1通 |
| (3) 優先権主張書及びその訳文 | 1通 添付 |
| (4) 願書 | 1通 |



明 細 書

1. 発明の名称

合成物と方法

2. 特許請求の範囲

1. 化学的構造と組合せたプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体の1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、又は1,15-ラクトンであるラクトンからなり、かつプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を哺乳動物のエステラーゼ含有組織の部分へ到達させるために処方された化学的組成物。
2. ラクトンが1,9-ラクトンである、特許請求の範囲第1項による組成物。
3. 人間に使用するために処方された特許請求の範囲第2項による組成物。
4. 動物に使用するために処方された特許請求の範囲第2項による組成物。
5. 牛馬の動物に使用するために処方された特許請求の範囲第4項による組成物。
6. 消化管への経口投与のために処方された特

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52-1034

④公開日 昭52.(1977) 1. 6

②特願昭 51-68847

②出願日 昭51.(1976) 6. 16

審査請求 未請求 (全29頁)

庁内整理番号 521 44

7044 44
521 44
521 44

⑤日本分類

30 G131
30 H72
30 H3F
30 H3F+

⑤ Int. Cl²

A61K 31/335
A61K 31/335
A61K 31/335

7. 口腔内又は舌下投与のために処方された特許請求の範囲第3項による組成物。
8. 皮下又は筋肉内投与のために処方された特許請求の範囲第3項による組成物。
9. 皮膚への投与のために処方された特許請求の範囲第3項による組成物。
10. 経内使用のために処方された特許請求の範囲第3項による組成物。
11. 組織が膀胱管である、特許請求の範囲第3項による組成物。
12. 人間が性的に成熟した妊娠する女性であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第3項による組成物。
13. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第5項による組成物。
14. 皮下又は筋肉内使用のために処方された、特許請求の範囲第12項による組成物。
15. 経内使用のために処方された特許請求の範囲第3項による組成物。

- 断第12項による組成物。
16. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第13項による組成物。
17. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体が $\text{PGF}_{2\alpha}$ 型である、特許請求の範囲第2項による組成物。
18. プロスタグランジンが $\text{PGF}_{2\alpha}$ である、特許請求の範囲第2項による組成物。
19. プロスタグランジン類似体が15 (8-15-メチル- $\text{PGF}_{2\alpha}$) である、特許請求の範囲第2項による組成物。
20. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ-8 β , 9 β , 11 β , 12 α - $\text{PGF}_{2\alpha}$ である、特許請求の範囲第2項による組成物。
21. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ- $\text{PGF}_{2\alpha}$ である、特許請求の範囲第2項による組成物。
22. プロスタグランジン類似体が11-デオキシ- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 型である、特許請求の範囲第2項による組成物。
23. プロスタグランジン類似体が PGD 型である、特許請求の範囲第2項による組成物。
24. ラクトンが1,15-ラクトンである、特許請求の範囲第1項による組成物。
25. 人間に使用するために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
26. 家畜に使用するために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
27. 牛乳の製造に使用するために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
28. 消化管への経口導入のために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
29. 口腔内又は舌下投与のために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
30. 皮下又は筋肉内投与のために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
31. 皮膚への投与のために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
32. 腔内使用のために処方された特許請求の範囲第26項による組成物。
33. 組織が胃腸管である、特許請求の範囲第25項による組成物。
34. 人間が性的に成熟した妊婦する女性であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第25項による組成物。
35. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第27項による組成物。
36. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第34項による組成物。
37. 腔内使用のために処方された特許請求の範囲第34項による組成物。
38. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第35項による組成物。
39. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体が PGE_1 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
40. プロスタグランジンが PGE_1 である、特許請求の範囲第24項による組成物。
41. プロスタグランジン類似体が15 (8)-15-メチル- PGE_1 である、特許請求の範囲第24項による組成物。
42. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ-8 β , 9 β , 11 β , 12 α - PGE_1 である、特許請求の範囲第24項による組成物。
43. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ- PGE_1 である、特許請求の範囲第24項による組成物。
44. プロスタグランジン類似体が11-デオキシ- PGE_1 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
45. プロスタグランジン類似体が PGE 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
46. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体が PGE_2 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
47. プロスタグランジンが PGE_2 である、特許請求の範囲第24項による組成物。
48. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体が PGE_2 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。

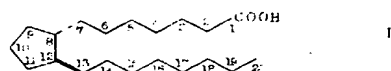
- 24項による組成物。
49. プロスタグランジンがPGE₂である、特許請求の範囲第24項による組成物
50. プロスタグランジン類似体が16,16-ジメチル-PGE₂である、特許請求の範囲第24項による組成物。
51. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体がPGA型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
52. プロスタグランジン類似体が11-デオキシン-PGE型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
53. ラクトンか1,11-ラクトンである、特許請求の範囲第1項による組成物。
54. 人間に使用するために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
55. 家畜に使用するために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
56. 牛馬の動物に使用するために処方された特許請求の範囲第55項による組成物。
57. 脳内使用のために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
58. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
59. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体がPGF_{2α}型である、特許請求の範囲第53項による組成物。
60. プロスタグランジンがPGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。
61. プロスタグランジン類似体が15(S)-15-メチル-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。
62. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。
63. プロスタグランジン類似体が13,14-ジヒドロ-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。
64. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体がPGE₁型である、特許請求の範囲第53項による組成物。

- 特開 2007-1034 (3)
57. 消化管への経口導入のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
58. 口腔又は舌下投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
59. 皮下又は筋肉内投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
60. 皮膚への投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
61. 脳内使用のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
62. 組織が脳臓である、特許請求の範囲第54項による組成物。
63. 人間が性的に成熟した妊娠する女性であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第54項による組成物。
64. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第56項による組成物。
65. 皮下又は筋肉内に使用するために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
- 53項による組成物。
74. プロスタグランジンがPGE₁である、特許請求の範囲第53項による組成物。
75. プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体がPGE₂型である、特許請求の範囲第53項による組成物。
76. プロスタグランジンがPGE₂である、特許請求の範囲第53項による組成物。
77. プロスタグランジン類似体が16,16-ジメチル-PGE₂である、特許請求の範囲第53項による組成物。
78. 製薬学的な塩と組合せたプロスタグランジンの1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、又は1,15-ラクトンであるラクトンを哺乳類に投与することからなり、プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を哺乳類のエステラーゼ含有組織に投与する改良法に使用するための、特許請求の範囲第1項による製薬学的組成物。

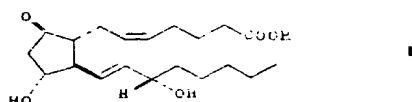
3. 発明の詳細な説明

本発明は物質の新規製薬学的組成物類及びそれらを使用する方法に関する。更に詳しくは、本発明は人間と家畜、特に豚と牛の動物、及び小動物、特に猫、犬及び実験動物を含めた哺乳類へのプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体類の投与に使用することを要請した製薬学的組成物類に関する。本発明はまた、特定の組成物類を哺乳類へ投与する方法に関する。

プロスタグランジン類は次の式と原子の番号付けをもつたプロスタノ酸として知られる物質に構造上の関連がある。



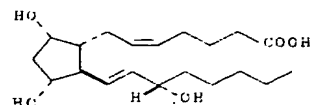
多くのプロスタグランジン類がこの技術に知られている。例えば、プロスタグランジン P_{G2} (PGI_2) として知られる化合物は次式をもっている。



をもつか、その他の点ではこれらは PGE 型及び PGF 型プロスタグランジン類と構造的に同じである。非常に多数のプロスタグランジン類似体もこの技術に知られている。これらは種々の構造的特長の一つ又はそれ以上がプロスタグランジン類と異なる。例えばプロスタグランジン構造の立体化学的特長の一つ又はそれ以上が変化していたり、プロスタグランジン構造上の種々の位置の一つ又はそれ以上に広範囲の置換基の一つ又はそれ以上が存在したり、片方又は両方の連鎖の長さがプロスタグランジン中とは異なっていたり、環へ結合された酸素原子の一つが欠けていたり、或は広範囲の異なる構造特長の任意のもの、例えば連鎖中にメチレン基の一つ又はそれ以上の代わりにオキサ又はチア原子又はフェニレン部分が一方又は両方の連鎖中に導入されていたりする。

合衆国及び外国特許、公告された外国特許出願、及び特許以外の刊行文献を含めたプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体に関する非常に巨大な先行技術を読むと明らかなように、プロ

スタグランジン $P_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) は次式をもっている。



E 型と F 型のその他のプロスタグランジン類もこの技術に知られている。例えば $PGF_{2\alpha}$ は PGE_2 の 5,6-二重結合を欠いており、 PGE_2 はス-17,18-二重結合をもっているが、何かの点では $PGF_{2\alpha}$ と同じ構造をもっている。 $PGF_{2\alpha}$ は、9-OH が β -立体配置に結合されている以外は $PGF_{2\alpha}$ と同じ構造をもっている。PGA 型プロスタグランジンはすべて環



をもち、また PGB 型プロスタグランジン類はすべて環



スタグランジン及びプロスタグランジン類似体類は人間、有用家畜、及び実験動物、例えば大猫や実験動物などの小動物を含めた哺乳類を処置する上で、非常に広範囲の医学や薬学上の目的に有用である。哺乳類を処置するためにプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体類を使用するに当つて一つの非常に深刻な問題は、ほとんどプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体類が種々の哺乳類の酵素の過程で急速に代謝されることである。このため、これらの化合物は、しばしば、比較的短時間の作用しかもたない。既知プロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体の使用に関するもう一つの問題は、これらの多くが油状又は低融点の固体であつて、このため取り扱うこと及び製薬学的に有用な組成物へ処方することが困難である。更に、これらの既知化合物の多くは比較的低い化学的安定性のものであり、哺乳類の処置に使われるその他の製薬学的組成物類の大多数に比べて、比較的急速な分解と自動酸化を受ける。

本発明者は、1-位置(上の式Iを参照)がカルホキシで、それぞれC-9、C-11及びC-15にヒドロキシがあるような既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類の各々の1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類が下記のようにつくられること、及びこれらのラクトン類の各々がこの技術に記載された投与経路による動物への適当な製薬学的適量形式の投与のために、またこのようにプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体類の各々に対してこの技術に記載された医学上、薬学上の目的にとつて、これらの既知プロスタグランジン類及びプロスタグランジン類似体類の各々に対し適切な形式であるという、驚くべき予想外の発見をした。この選択に対する一つの理由は、これらのラクトン類1,9-, 1,11-, 及び1,15-が概して対応するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体より大きな化学的安定性のもので、対応するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体よりむしろ結晶性であることである。プロスタグランジ

投与される薬剤の注入静脈への薬理学的影響は、注入速度と局所的に貯蓄される濃度を制限することかある。注入速度が過度である時にPGF_{2α}、PGB₂及びPGE₂では、まれではあるが局所的有害な反応が報告されている。本発明のラクトン類は前駆薬剤であつて、生物学的に不活性ではないが、それにも拘らず非常に実質的に減少させられた直接の即時的影響しか現わさず、このため、非常に改良された局所許容性をもつて静脈経路から投与される。

2. 筋肉内注射位置からの放出が更に著実。

既知プロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体は、一般に血管の平滑筋に影響し、その構造によつて収縮又は弛緩を起す。このようにPGB₂とPGA₂はしばしば血管弛緩剤であるが、PGF_{2α}とPGB₂はしばしば血管収縮剤である。幾つかのプロスタグランジン類は二相性があり、始めに弛緩、次に収縮を起したり、またその逆の場合もある。更に血管への影響はしばしば種によつて変わり、時には組織により異なることさえある。しばしば

特開 1034 (5)

シ又はプロスタグランジン類似体自体が結晶性の時には、フクトン型は概してより高融点であつて、精製しやすい。更に、これらのラクトン類は、対応するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体より概して取扱いが容易であり、また有用な製薬学的適量形式に転化するのも容易である。

1,9-, 1,11-, 及び1,15-ラクトン類の上記の利点のほか、ラクトンをプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体の代わりに投与する時に得られる結果については、いづれも実質的な利点さえある。これらの利点の幾つかは次のとおりである。

1. 改良された静脈内許容量

既知プロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体類は、しばしば静脈内注入によつて投与される。これらが注入される静脈で局所的に到達する濃度は、意図された効果をつくり出すための場所に必要とされる濃度より実質的に高い。投与される化合物類がしばしば非常に効力があり、急速に作用し、比較的短い半減期のものであるため、

長い持続的作用期間を得るために、筋肉内経路から投与される時に、一般に薬剤は部分的には投与位置周辺の血流に依存した速度で放出される。鬱塞、薬剤放出を遅らせ、その活性を持続させるために、エヒネプリンのような血管収縮剤が時として筋肉内処方に添加される。筋肉内に投与され、血管の平滑筋活性を現わすようなプロスタグランジンの生物学的影響は、ある程度これらから作り出す局所的な血管への作用に影響されることが直ちに明らかとなる。更にまた動物に筋肉内経路から投与されたプロスタグランジン類の生物学的影響の研究は、ある程度これらの注射位置における局所的血管への作用に影響される。これらのプロスタグランジン作用に対し種による差違がよく知られているため、筋肉内経路による実験動物の応答から人間に予測される応答へ当てはめることは、この程度に確実さが少ない。本発明のラクトン類は著しい局所的及び即時的な作用をもたないため、その全身的效果は筋肉内投与と遂に変わりうる局所的血管作用に影響されることが少なく、このため

プロスタグランジンに対してとりわけ良好な効果を出し、米となつてゐる。

3. より安定な血中水準。

既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類を惹起した生物学的効果のため、静脈内、皮下、筋肉内或は経口のいかんによらず、人間又は動物へ投与すると、活性材料は急速に血液中に吸収され、普通には代謝、特に 15-ヒドロキシル産の酵素的脱水素及び酸性連鎖の酵素的メー酸化の結果として急速に消滅する。プロスタグランジン類の代謝生成物は尿中に急速に排泄される。プロスタグランジン類の急速な出入の結果、血中水準は一般に必要以上に高い水準の種大を示し、このため望ましくない影響をもたらすかもしれない。これらの影響は 1,9-、1,11-又は 1,15-ラクトン類の形でプロスタグランジンを与えることによつて最少限度にできる。これらのラクトンは生体内で親プロスタグランジンへ酵素的に転化され、活性薬剤の過剰のピークを実質的に減少させ、また投与された前駆薬剤の代謝的不活性化を避ら

せるもので、より均等な生物学的応答を与える。

4. 改良された作用選択性及び治療比

既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類は、主要な望まれる効果をつくりだすために使用される時に、胃腸の平滑筋を含めた種々の組織に直接の影響を与えるため、ある程度は共同的な、しばしば望んでいない効果を同時に作りだすのが普通である。これらの中で顕著なものは、悪心と嘔吐、下痢、時として肺動脈圧の上昇である。本発明のラクトン類は、全くか著しく減少された程度でしか、これらの望んでいない影響を示さない。

既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類の 1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類及び 1,15-ラクトン類は、相當量のエステル加水分解酵素を含有する哺乳類組織で酵素的に加水分解される。これらの酵素はエステラーゼとしても知られている。加水分解生成物はラクトンに対応するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体である。この酵素的加水分解後、当然プ

ロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体は加水分解位で、又は哺乳類の体内輸送機構がプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を運んでいくどんな場所でも入手される。

多くの哺乳類組織は比較的低水準のエステラーゼを含有する。従つてこれらのラクトンがこのような組織と接触する時は、1,9-、1,11-及び 1,15-ラクトン類は大部分完全なままに残り、プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体の一般時に望ましくない効果は観察されない。しかし哺乳類の輸送機構例えば血流がこれらのラクトンをエステラーゼに比較的富んだ組織と接触に主らしめると、そこでラクトン環は開裂し、生ずるプロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体は予期された望んでいる医学的及び薬理学的効果を生ずることが出来る。

このように本発明は、薬理学的担体と組合せられたプロスタグランジンの 1,9-ラクトン、1,11-ラクトン又は 1,15-ラクトンであるような一つのラクトンからなり、プロスタグランジン又はプロ

スタグランジン類似体を哺乳類のエステラーゼ含有組織に運ぶたのに処方された薬学的組成物類である。

当業者はどの哺乳類組織がエステラーゼに富んでおり、どれがエステラーゼの少ない組織かを知っており、従つてプロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類を投与して哺乳類に望まれる医学的及び薬理学的効果を生ずため、本発明のラクトン類をどう使用するかは、当業者にとつては明らかであろう。1,9-、1,11-、及び 1,15-ラクトン類の形で投与されるプロスタグランジン類及びプロスタグランジン類似体類に特に効果的な組織と器官は、肝臓、腎臓、骨髄、子官、白血球、胸、肺、及び胃腸管の粘膜面を包含する。感受性のより低い組織及び器官は血管平滑筋、胃腸管の粘膜面、赤血球、及び気管を包含する。

対応するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を発生できる前駆薬剤として、プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類

の1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び1,15-ラクトンを使用するもう一つの利点がある。プロスタグランジン及び大多数の既知プロスタグランジン類似体類は、比較的急速に15-ヒドロキシル基の酸化により、引続いての酸性鎖の β -酸化により、また程度はそれらより劣るがアルキル鎖の末端酸化によつて代謝される。これらの代謝的転化は、生物学的活性の実質的な、また急速な損失を伴うように見える。1,9-及び1,11-ラクトン類は β -酸化から保護され、またC-15における酸化から実質的に保護されるが、一方1,15-ラクトンは β -酸化とC-15の酸化の両方から保護される。これらの共通の代謝経路からの保護は、ラクトン類が酵素的に調整されて対比する親プロスタグランジン類を産生まで続く。前駆薬剤として、ラクトン類は非酸性で、より脂溶性がある。PGE₂とPGF_{2 α} は90%以上が肺を通しての一回の通過で代謝されるのに対し、1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類ははるかに長い半減期をもち、脂肪又はその他の組織に取込まれてそこから徐々

つくるのに使用される既知プロスタグランジン類の中には、PGE₁、PGE₂、PGE₃、ジヒドロ-PGE₁、PGF_{1 α} 、PGF_{2 α} 、PGF_{3 α} 、ジヒドロ-PGF_{1 α} 、PGF_{1 β} 、PGF_{2 β} 、PGF_{3 β} 、ジヒドロ-PGF_{1 β} 、PGA₁、PGA₂、PGA₃、13,14-ジヒドロ-PGA₁、PGB₁、PGB₂、PGB₃及び13,14-ジヒドロ-PGB₁がある。これらの既知プロスタグランジン類のうち、PGE型、PGF α 型及びPGF β 型化合物類が、本発明の範囲内で有用な1,11-ラクトン類をつくるのに使われる。またこれらの既知プロスタグランジン類のうち、PGF α 型とPGF β 型化合物類は、本発明の範囲内で有用な1,9-ラクトン類をつくるのに使われる。

類似体類については、C-15にヒドロキシをもつPGF α 型及びPGF β 型類似体類が1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類をつくるのに有用である。C-15にヒドロキシをもつPGE型類似体類は、1,11-ラクトン類及び1,15-ラクトン類をつくるのに有用である。PGA型類似体類とPGB型類似体類は1,15-ラクトン類をつくるためにのみ有用である。

特開 1983-17 に放出され、より延長された又はより持続的な効果を出す。このように本発明のラクトン類は、有効な薬前連衡系からなり、比較的持続的で選択的な活性と改良された脂溶性を与える。これらは避けていない局所的及び胃腸への副作用を減少させ、また作用の選択性と活性期間を増しながら親プロスタグランジンの有用な効果と特長をつくりたすために、対応する親プロスタグランジンの代わりに使用されてよい。

1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び1,15-ラクトンの製造について以下に一般的方法を説明し例をあけて述べる。既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体の任意のものが、すべて1-位置(上の式Iを参照)として遊離カルボキシル基を含有し、また1,9-ラクトンに対してはC-9に、1,11-ラクトンに対してはC-11に、及び1,15-ラクトンに対してはC-15に遊離ヒドロキシを含有する限り、1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び1,15-ラクトンに転化される。本発明の範囲内で有用な1,15-ラクトン類を

PGE型類似体類は既知化合物類であつて、これらはPGE型化合物類に似ているが、ただシクロペンタン環がPGE型化合物とは反対にC-9にアルファヒドロキシ又はベータヒドロキシ及びC-11にオキシを含有する点で異なっている。C-15ヒドロキシを含有するPGE型化合物類は、本発明の範囲内で有用なC-9ラクトン類とC-15ラクトン類をつくるのに使用される。

9-デオキシ-PGF α 型類似体、9-デオキシ-PGF β 型類似体、及び対応する11-デオキシ-PGF型類似体類が既知化合物であつて、9-デオキシ化合物類がC-9ヒドロキシをもたないが、一方11-デオキシ化合物類はC-11ヒドロキシをもたない点で、これらはPGF α 型及びPGF β 型化合物類と異なっている。C-15ヒドロキシを含有する9-デオキシ-PGF型化合物類は、C-11ラクトン類とC-15ラクトン類をつくるのに使用されるが、一方C-15ヒドロキシを含有する11-デオキシ-PGF型化合物類はC-9ラクトン類とC-15ラクトン類をつくるのに使われ、これらのラクトン類

はすべて本発明の範囲内で有用である。

また本発明の特に好ましい実施態様は、フロスタグランジン類似体類に対応する1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類を含めた、ラクトン類を含有する製薬学的組成物類及びそれらの使用法であるが、これらのフロスタグランジン類似体は類似体の構造上の特長として以下の一つ又はそれ以上をもっている。すなわちC-1bに1個又は2個のメチル置換基、C-15にメチル置換基、C-3又はC-5メチレンの代わりにオキソ、C-2に1個又は2個のフルオロ、フロスタグランジン類のメチル末端側鎖の一部分の代わりに特にメタ又はパラの位置にメチル、クロロ、フロモ又はトリフルオロメチルで置換された又はされないフェニル又はフェノキシ部分、フロスタグランジン類の普通のトランス-13,14-二重結合の代わりにシス-13,14-二重結合又は13,14-アセチレン性三重結合、及びフロスタグランジン類でのようにそれぞれアルファ及びベータ立体配置の代わりにそれぞれベータ及びアルファ立体

特開 1992-1934 (5)

配置でシクロペンタン環に結合されたカルボキシ末端とメチル末端鎖のものである。このような特長をもつたフロスタグランジン類似体類はこの技術に知られており、これらのものの1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類は、下に一般的に説明されているとわらにつくられる。

この技術に知られたその他多くのフロスタグランジン類似体類がある。例えば次の合衆国特許、及び次の公告されたドイツ公開特許公告、ベルギー特許及びオランダ特許出願番号を参照。

合 衆 国	3,432,541	3,759,978
	3,455,992	3,767,695
	3,579,425	3,767,813
	3,639,463	3,770,776
	3,678,092	3,773,795
	3,696,144	3,775,462
	3,707,548	3,776,940
	3,725,454	3,781,325
	3,728,382	3,787,448
	3,751,463	3,801,623
	3,755,426	3,808,258

合 衆 国	3,813,433	3,864,387
	3,833,640	3,867,377
	3,835,179	3,867,423
	3,835,180	3,864,413
	3,836,578	3,870,710
	3,840,573	3,870,711
	3,843,713	3,872,107
	3,847,966	3,873,607
	3,849,474	3,878,239
	3,849,487	3,879,438
	3,852,316	3,883,659
	3,862,984	
ベルギー	763,999	792,803
	764,000	800,953
	766,521	802,385
	767,704	802,386
	772,836	805,111
	779,898	806,995
	782,822	811,665
	788,415	813,547
	789,407	814,028

オランダ	7,206,361	7,307,740
	7,208,955	7,309,792
	7,209,817	7,310,277
	7,217,607	7,311,403
	7,301,094	7,313,322
	7,305,222	7,401,448
	7,305,304	
ドイツ	1,937,675	2,320,368
	2,011,969	2,320,552
	2,036,471	2,322,673
	2,137,811	2,323,127
	2,150,361	2,332,400
	2,154,309	2,345,695
	2,165,184	2,353,788
	2,209,990	2,355,324
	2,213,907	2,357,781
	2,217,044	2,360,893
	2,262,608	2,364,706
	2,263,393	2,404,654
	2,317,019	

上記のベルギー特許の各々は、ダウエント出版社のCentral Patent Indexによつて出版された刊行

物として入手できる。

上記の合衆国特許とベルギー特許の各々、及び、上記のドイツ公断特許公報とオランダ特許出願の各々に記載された、1-位置にヒドロキシを、またC-9、C-11及び/又はC-15にヒドロキシを含有するプロスタグランジン類似体類の各々は、以下に一般的に説明され特定の例示された化学的な方法を使用して、対応する1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び/又は1,15-ラクトンに転化される。上記の1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類の各々は、対応するプロスタグランジン類似体を記載した特定特許又は特許出願中に説明されている医学上又は薬理学上の目的を達成するため、又は他の先行技術中にその類似体に対して記載されたその他の医学上又は薬理学上の目的を達成するため、対応するプロスタグランジン類似体をエステル-含有哺乳類組織区域へ投与する手段として、本発明に従って製薬学的組成物中使用される。本発明に従って又本明細書に記載のとおり使用されるこれらの種々のプロスタグラン

ジノ類似体類に用いられるものと概して同じである。適量については、どのような特定モル量の1,9-、1,11-又は1,15-ラクトンも哺乳類エステル-含有存在下に、同じモル量の親プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を生じさせるべきであるが、プロスタグランジン投与についての熟練者にとつてこの量より実質的に少ない量、有利には普通に使用され、親プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体に推められる量の約十分の一の適量範囲で哺乳類の処置を始めるのが適当である。この理由は、親プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体の代謝速度に比べてこれらのラクトンの代謝速度が実質的により遅いことである。このため、大きな割合のプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体（ラクトンの形）がエステル-含有組織の位置に達するものと予想され、そこにおいてプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体は望んでいる医学的又は薬理学的効果を生ずるものと予想される。種々の哺乳類組織におけ

特開 752-1034 (9)

ラクトン類の特に好ましい1,9-ラクトン類、

1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類は、上記の特許及び特許出願の各々に記載されている特定の医学上又は薬理学上の目的に対して使用するのに好ましいもの、及び特に好ましいものとして示されている種々のプロスタグランジン類似体類のラクトン類である。

上に説明され、また下に例示されている種々の1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類を使用する際に、ラクトンはこれを過はれた投与経路によつて哺乳類へ投与するのに適合した普通の製薬学的担体と組合わせて使用される。例えば投与経路を静脈内注射又は在在とする場合、ラクトンの無菌等水溶液が用いられる。しかし本発明に従ってプロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類の1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び1,15-ラクトンを含有する製薬学的組成物の実際の処方、この技術の熟練の範囲内にある。これらのラクトンを含有する製薬学的組成物の投与について、投与経路は親プロスタグランジン類とプ

ロスタグランジン類の分布及び水準については、動物種の間、また動物又は人間の一群内での個体間でさえも多様性があることは知られているため、特定の望んでいる医学上又は薬理学上の効果に対して最も有効なラクトン投与量は、上に推せんされた低投与量のラクトンから始めて、望んでいる結果が得られるまで徐々に投与量水準を高めていくことにより決定するのが最善である。

既知プロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類の多くのものの代わりに1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類を使用するもう一つの利点は、親プロスタグランジンの形でよりラクトンの形での方がより大きな投与量のプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を投与することである。特定の医学上又は薬理学上の目的のために人間を含む哺乳類へ多数のプロスタグランジン類とプロスタグランジン類似体類を投与することも望ましくない副作用を伴う結果となる。医学又は薬理学上の目的のためプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体のより大きな投

与置かぬまゝのことかしねしに起るが、そうした大抵与置の扱与から許容できない副作用を生ずる。これらの1,9-, 1,11-及び1,15-ラクトン類は普通には対応するフロスタグランジン類又はフロスタグランジン類似体類より実質に軽く又邪魔も少ない副作用しか起さず、このため、とりわけフロスタグランジン又はフロスタグランジン類似体のフクトン型でないと許容できないほどの悪い投与効果が起される時には、それらのものの好ましい処方形式である。

本発明の主題である既知の生物学的活性をもつフロスタグランジン類とフロスタグランジン類似体類の数は、1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類は、C₁にカルボン酸があり、そのほか9-ヒドロキシ、11-ヒドロキシ、及び15-ヒドロキシ基をそれぞれもっている。既知フロスタグランジン類とフロスタグランジン類似体類からつくられる。本発明の化合物類はどのように有用な生物学的活性、特にフロスタグランジン類の生物学的活性を現わすフロスタグラン

ジンは11であり、本発明の1,11-ラクトンに対しては少なくとも9であり、環の連鎖がトランス二重結合又はアセチレン官能基を含む場合には少なくとも10である。

これらの天然フロスタグランジン類では、C-8とC-11に結合された基(OHの時)はシスである。あるフロスタグランジン類似体では、これらがトランスである。立体化学がトランスの時にはラクトン環の大きさは少なくとも11でなければならず、トランス二重結合又はアレン官能基が含まれる時には少なくとも12でなければならぬ。

天然フロスタグランジン(例えばPGF_{2α})の1,9-ラクトン環の大きさは10であり、本発明のラクトンに対しては少なくとも8あり、得られる環がトランス二重結合、アセチレン官能基又はアレンを含む場合には少なくとも9でなければならぬ。

天然フロスタグランジン類ではC-8及びC-9に結合された基(OHのとき)はシスである。フロスタグランジン類似体類ではトランスであり得

特開 1983-103410

ジン類に限定される。従つてプロスタグリンのC-8に結合結合されている取代側鎖は、それがもっている置換基を別にして、末端カルボキシ基を含めて少なくとも5炭素の長さであり、好ましくは6-9炭素の長さであつて、このためフロスタグランジン類と20,20-ジプロモフロスタグランジン類にそれぞれ存在する普通7炭素の連鎖及び9炭素の連鎖を含む。あとで当業者に試験を指示するように、鎖長は誘導されラクトンの大きさを決定し、ラクトンの大きさに固有の変形と台版の困難さを決定する。プロスタグリンのC-8に普通に結合された連鎖を5炭素又はそれ以上に限定するには、生物学的活性のみならず誘導されるラクトン類の固有の変形を考慮している。しかし、結合の過剰の歪みのためにつくれないラクトン類は、本発明のフクトン類から除外される。

フロスタグランジン類の1,15-ラクトン環の大きさは13であり、本発明の1,15-ラクトンに対しては少なくとも11である。

フロスタグランジン類の1,11-ラクトン環の大

る。立体化学がトランスのときには、もし置換側鎖がアセチレン官能基を含むならばラクトン環の大きさは少なくとも10でなければならぬ。

当業者に特に明らかであろうか、9-, 11-, 又は15-ヒドロキシ基が、それと一緒にカルボキシ官能基がラクトン化できる唯一の遊離ヒドロキシ基である時には、1,9-, 1,11-又は1,15-ラクトンの製造は比較的複雑ではない、このため、例えばPGF_{2α}のように一つ以上のヒドロキシル基が存在する時には、ラクトン官能基に必要でないヒドロキシル基は、望むラクトン形成に要するラクトン化に先立ち、任意に誘導体化される。2個又はそれ以上のヒドロキシを含むフロスタグランジン又はフロスタグランジン類似体の1個以外のすべてのヒドロキシを選択的誘導体化に対する選択的な方法がこの技術に知られている。内当な誘導体類は9α, 11α-又は9β, 11β-ジヒドロキシル化フロスタグランジン類及びフロスタグランジン類似体類の9, 11-環式フェネル-又はブチル-ボロネ-ト類、アセテ-トのようアシレー

トシ、トリメチルシリル、シープチルジメチルシリル及びトリフエニルシリル等のようなシリルエーテル類である。このような官能誘導体類はフロスタグランジンの技術に知られており、実施例中で更に例示されているように、希望の官能的に保護されたフロスタグランジン類とフロスタグランジン類似体類を得るために、立体選択性によつて使用されるか、又は立体選択性が達成できない場合には、つくられる混合物の注意深い精製によつて使用される。所望により、1個又はそれ以上のヒドロキシ基はラクトン化の前又は後にケトンへの酸化によつて任意に保護される。ラクトン化のあとで、ケトンは再び還元されると、同じ立体配座又はその元から存在したのと反対の立体配座の遊離ヒドロキシ基を生ずる。

しかし、存在しているがラクトン形成に参加するを望んでいないようなヒドロキシ基を保護することは、すべての場合に本質的なのではない。ラクトン形成は、立体化学、ヒドロキシ基周辺の立体的なかさ、及び環の大きさによつて、異なるヒ

遊離酸へ転化される。PGE₂メチルエステル、PGD₂メチルエステル等のように関係するフロスタグランジンが化学的加水分解に対して不安定な場合には、例えば米国特許第3,761,356号の方法を使用して酵素的加水分解によつて遊離酸を得るのが好ましい。

これらの制限及び存在するヒドロキシ基に付随する保護に対する選択、或はラクトンを加水分解せずに官能的に保護したヒドロキシ基の選択的加水分解、遊んでいる生成物から望んでいない生成物の分離、及び酸化、還元、アルキル化等のような当業者に明らかなその後の化学処理によるラクトン類の活性により、生物学的重畳さをもつフロスタグランジン類及びフロスタグランジン類似体類の1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類をつくることのできる。

カルボキシ基と9-、11-、又は15-ヒドロキシ基との間のラクトン官能基に対する方法は、コリー (Corey) 氏ら、J. Am. Chem. Soc., 96巻5614頁 (1974年) に記載され、更にコリー氏ら、

特開 52-1034 (11)

ヒドロキシ基により異なる相対速度で起るものである。更に下に PGE₂ 1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類に対して例示されるように、1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類を分離することができ。このように15-メチル-15-ヒドロキシ-及び10,16-ジメチル-15-ヒドロキシフロスタグランジン類似体類は、C-15の近辺で立体的に阻害され、15のラクトン官能基は9-又は11-ヒドロキシ基とのラクトン官能基と競合しないだろう必然的な結核として、15-メチル-15-ヒドロキシ-又は10,16-ジメチル-15-ヒドロキシ-のような障害されたヒドロキシ基でラクトンをつくるためには、存在するその他のヒドロキシを保護することが必須である。また、反応混合物の分析によつて幾分の望んでいる生成物の形成が示されるまで、反応期間を延長する必要がある。

遊離酸としてでなく低級アルキル (例えばメチル、エチル) エステルとしてこの技術に知られたフロスタグランジン類は、既知方法による化学的加水分解によつてラクトン官能基に使用するため

J. Am. Chem. Soc., 97巻653頁 (1975年) に記載され、更に本明細書に例示されている方法である。所望により、マサムレ (Masamure) 氏ら、J. Am. Chem. Soc. 97巻3515頁 (1975年) 及びガーロック (Gerlock) 氏ら、Helv. Chem. Acta, 57巻2661頁 (1974年) のようなその他の方法を任意に使用しこよい。

本発明は以下の実施例によつて更に十分に理解できる。

赤外線吸収は、ヌシヨール・マルを使用してバキーン・エルマー・モデル421赤外線スペクトロメーター上で測定されている。

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、テトラメチルシランを内部標準として、テューテロクロホルム溶液によりバリアン A-60 スペクトロフोटメーター上で記録されている。

「塩水」とは塩化ナトリウム飽和水溶液のことである。

「スケリソルブ B」は異性体ヘキサン類の混合物である。

実施例 1 POF₂₀, 1,15-ラクトン

塩化メチレン 150 ml 中の POF₂₀ 5.5 g と 1-ブタンボロニク・アシッド 1.79 g の溶液を 15 分間回流下に加熱した。次に塩化メチレンの約半量を大気圧での蒸留によつて除去した。容量を元の 150 ml に戻すために追加の塩化メチレンを加えた。塩化メチレンの蒸留とそれに続く新たな塩化メチレン追加というこのサイクルを 3 回繰り返してから、溶液全部を真空下に除去すると、POF₂₀ の 9,11-環式ボロネートを残留物として生ずる。

残留物を熱水の抽出を含まないキシレン 180 ml に溶解し、2,2'-ジビリジルジサルファイド 5.128 g、続いてトリフェニルホスフィン 6.279 g で処理する。25℃で窒素の雰囲気下に 18 時間後、シタ酸の薄層クロマトグラフィ分析（溶媒：酢酸 10 / メタノール 10 / クロロホルム 80）は、ビリシンチオールエステルへの完全な転化を示した。

キシレン相を、酸素を含まないキシレン 300 ml で希釈し、窒素の雰囲気下に振しくかき混ぜた後、脱色しているキシレン 3.2 ml を 10 時間にかき混ぜ

ルノヘキサン 40 ml から結晶化すると、純粋なラクトンを生じた。融点 110 ~ 111°。

ラクトンは 3500、3370、3290、3010、1700、1320、1310、1290、1260、1105、1080、1055、970、及び 730 cm⁻¹ に赤外線吸収、6.00 ~ 5.75 (ビニル、マルチプレット、2H)、5.75 ~ 4.95 (ビニル及び C-15H、マルチプレット、3H)、4.30 ~ 3.85 (CHOH、マルチプレット、2H) 及び 2.65 ppm (OH、広域シングレット、増強するとダブルフィールドに移る、2H) に NMR ピークを示した。ピストリメチルシリル誘導体の質量スペクトルは 480 (M⁺)、465 (M - CH₃)、436 (M - CO₂)、409 (M - C₆H₁₁)、390、380、364、238、217 に破片を示した。

分析 C₂₀H₃₂O₄ 計算値 : C, 71.39 ; H, 9.59

測定値 : C, 70.73 ; H, 9.31

同じやり方であるが、母結晶にエーテルノヘキサンの代わりに酢酸エチルノヘキサンを使用して、POF₂₀ 1,15-ラクトンが得られた。融点 110.0 ~ 111.7。[α]_D²⁰ - 71°。

時間 1034 112

滴加した。滴加が完了してから、キシレン 100 ml を追加し、溶液を回流下に 24 時間加熱した。次に反応混合物を希釈し、キシレンを真空下 (浴温 35°) に除去すると、残留物を生じた。残留物をテトラヒドロフラン 500 ml に取上げ、30 多過酸化水素 10 ml 及び重炭酸ナトリウム飽和水溶液 100 ml で処理した。三相混合物を 25℃で 30 分間振しくかき混ぜ、次に真空中で濃縮すると、残留物を生じた。残留物を塩水ノ酢酸エチル中に取上げ、酢酸エチルで完全に抽出した。一掃にした有機層を 1 N 重炭酸カリウム水溶液 3 回分、水、重炭酸ナトリウム、水溶液及び塩水で 1 回ずつ洗った。重炭酸ナトリウム上で乾燥後、溶液を除去すると粘性の黄色の油を生じ、これをマリンクロフツ製の酸洗いされた CC-4 シリカ 500 g 上でクロマトグラフィ処理した。カラムを 20 多酢酸エチルノヘキサンと共に詰め、50 多酢酸エチルノヘキサンで希釈した (100 ml フラクション)、生成物を含有しプロスタグランジンに関連する不純物を含まないフラクションを一掃にした。望む生成物を 1 : 1 エーテ

分析 C₂₀H₃₂O₄ 計算値 : C, 71.39 ; H, 9.59

測定値 : C, 71.46 ; H, 9.80

実施例 2 PGE₂, 1,15-ラクトン

乾燥した酸素を含まないキシレン 5 ml 中の PGE₂ 352 mg、トリフェニルホスフィン 393 mg 及び 2,2'-ジビリジルジサルファイド 330 mg の混合物を窒素下に室温で 18 時間かき混ぜた。次に反応混合物をキシレン 250 ml で希釈し、回流下に 2 時間加熱した。少量単分の TLC 分析は < 10 多の出発 PGE₂、> 90 多の PGE₂ 1,15-ラクトン、~ 2 多の PGA₂、及び PGA₂ ラクトンが皆無であることを示した。溶液を大気圧での蒸留によつて除去すると、残留物を生じ、これを塩水及び酢酸エチルの間で分配した。酢酸エチル抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、重炭酸ナトリウム上で乾燥し、真空下に乾固するまで濃縮すると、PGE₂ 1,15-ラクトンを生じた。

30 多酢酸エチルノヘキサンと共に詰めた中性シリカ 70 g 上のクロマトグラフィによつて生成物を希釈し、40 多酢酸エチルノヘキサンで希釈した

(6.5 ml フラクション)。生成物を含有するフラクションを一掃にすると、精製 PGE_2 1,15-ラクトンを生じた。精製された生成物は自然に結晶化した。酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化で融点 $72 \sim 74^\circ$ の生成物を生じた。再結晶により、融点 $74 \sim 75^\circ$ の分析純度の PGE_2 1,15-ラクトンを生じた。

実施例 3 $\text{PGE}_2\alpha$ 1,15-ラクトンから PGE_2 1,15-ラクトン

無水アセトン 45 ml 中の $\text{PGE}_2\alpha$ 1,15-ラクトン 1.07g の溶液を室温下に -45° と -40° の間に冷却し、トリメチルシリルジエチルアミン 4.5 ml で処理した。添加が終つてから (2~3 分)、混合物を $-42 \pm 2^\circ \text{C}$ で 2 時間かきまぜると、この時は TLC (25% 酢酸エチル/ヘキサン) は出発材料の痕跡のみを示した、次に反応混合物を -78° に冷却し、予冷されたエーテル (-78°) 150 ml で希釈し、氷/塩水中に注いだ。ヘキサンで抽出後、一掃にした有機層を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、真空中で濃縮すると、 $\text{PGE}_2\alpha$ 1,15-ラクトンのモノトリメチル

シリル誘導体を生ずる。

生じた。一掃にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をすり碎くと結晶化し、これをエーテル/ヘキサンから再結晶させると、 PGE_2 1,15-ラクトンを生じた。融点 $73 \sim 76^\circ$ 。赤外線スペクトルは 3430、1725、1335、1315、1285、1245、1165、1150、1075、1040、990、975、及び 730 cm^{-1} にピークを示した。質量スペクトルは 334 (M+), 316 (M-H₂O), 298、290、263、262、245、207、208、164、163 に破片を示した。

分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 計算値: C, 71.82; H, 9.04
測定値: C, 71.63; H, 9.30

実施例 4 PGA_2 1,15-ラクトン

乾燥ピリジン 10 ml 中における PGE_2 1,15-ラクトン 350 mg の溶液に無水酢酸 4 ml を加え、溶液を 25° に 3 時間放置した。TLC 分析 (25% 酢酸エチル/ヘキサン) は出発材料を全く示さず、単一より極性の低い斑点のみを示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、メタノール 20 ml で 15 分間にかわつて滴下処理した。温度は約 2 時間で 25° まで上昇するよ

うにした。25°で更に 18 時間後、水、エーテル、水、及び 2 N 重碳酸カリウム水溶液 70 ml の反応混合物をエーテルで完全に抽出した、一掃にした抽出液を水、重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、 PGA_2 1,15-ラクトンを残留物として生じた。

乾燥物を 15% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰めた中性シリカ 100 g 上のクロマトグラフィによって精製し、同じ溶媒で洗脱した (8 ml フラクション)。(TLC に基づいて) 生成物を含有するフラクションを一掃にすると、精製された PGA_2 1,15-ラクトンを生じた。この材料は放熱すると結晶化し、エーテル/ヘキサンから再結晶させると、融点 $60 \sim 61.5^\circ$ の純粋な試料を生じた。NMR スペクトルは $7.5\theta \sim 7.33$ (C-11 H、四本の複線、1 H) 及び $6.27 \sim 6.06 \text{ ppm}$ (C-10 H、四本の複線、1 H) に信号 ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$) を含有した。質量スペクトルは 316、2075 ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ の理論値 = 316.2038) ならびに m/e 298、288、259、229、198 にピークを示し、赤外線スペクトルは 3010、1715、1705、

上の $\text{PGE}_2\alpha$ 1,15-ラクトンのモノトリメチルシリル誘導体を塩化メチレン 6 ml に溶解し、微しかきませたコリンズ試薬に一度に加えた。氷浴を除去し、反応混合物を 20 分以上かきませた。次に混合物を、中性シリカ 150 g を含有するカラム上に注いだ。蒸留用真空ろ過器を補助的に用いて、カラムを酢酸エチル 1000 ml により 2 本の丸底フラスコへ溶離した。溶離液は PGE_2 1,15-ラクトン 11-トリメチルシリルエーテルを生じた。

PGE_2 1,15-ラクトン 11-トリメチルシリルエーテルをメタノール 150 ml に溶解し、2.5 多くえん酸水溶液 60 ml で希釈し、 25° で 30 分かきませた。減圧下にメタノールの約半量を除きしてから、残りの溶液を塩水で希釈し、酢酸エチルで完全に抽出

うにした。25°で更に 18 時間後、水、エーテル、水、及び 2 N 重碳酸カリウム水溶液 70 ml の反応混合物をエーテルで完全に抽出した、一掃にした抽出液を水、重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、 PGA_2 1,15-ラクトンを残留物として生じた。

乾燥物を 15% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰めた中性シリカ 100 g 上のクロマトグラフィによって精製し、同じ溶媒で洗脱した (8 ml フラクション)。(TLC に基づいて) 生成物を含有するフラクションを一掃にすると、精製された PGA_2 1,15-ラクトンを生じた。この材料は放熱すると結晶化し、エーテル/ヘキサンから再結晶させると、融点 $60 \sim 61.5^\circ$ の純粋な試料を生じた。NMR スペクトルは $7.5\theta \sim 7.33$ (C-11 H、四本の複線、1 H) 及び $6.27 \sim 6.06 \text{ ppm}$ (C-10 H、四本の複線、1 H) に信号 ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$) を含有した。質量スペクトルは 316、2075 ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ の理論値 = 316.2038) ならびに m/e 298、288、259、229、198 にピークを示し、赤外線スペクトルは 3010、1715、1705、

1580、1355、1345、1325、1245、1170、1145、1140、1035、及び 970 cm^{-1} にピークがあつた。

実施例 5 PQA₂ 1,15-ラクトン

実施例 2 の手順に従うが、POB₂ の代わりに PQA₂ を使用して、PQA₂ 1,15-ラクトン及び幾つかの不純物を含有する粗生成物がつくられる。

粗生成物をくり返しクロマトグラフィと結晶化によつて精製すると、実施例 4 の手順によつてつくられる材料と同じ PQA₂ 1,15-ラクトンを粗生成物として生ずる。

実施例 6 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PQF_{2α} 1,15-ラクトン

塩化メチレン 50 ml 中の 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PQF_{2α} 776 mg と 1-フタジホロニツクアジッド 225 mg の溶液を加熱還流させた。15 分後、塩化メチレンを徐々に除去した。全量か元の量の約半分まで減じた時、新たな塩化メチレンを加えた。約 50 分後、塩化メチレンの全部を真空中で除去すると、塩化ノースタグランシンの環式ホロネートを生じた。

のクロマトグラフィによつて精製する。TLC に基づいて生成物を含有したフラクションを一括にすると、精製 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PQF_{2α} 1,15-ラクトンを生ずる。ラクトンはすり鉢で結晶化し、酢酸エチル/ヘキサンから 2 回の再結晶後、融点 $116 \sim 117^\circ$ を示した。

赤外線スペクトルは 3460 、 3400 sh 、 3020 、 1705 、 1650 、 1605 、 1495 、 1325 、 1300 、 1265 、 1150 、 1100 、 1040 、 1020 、 1000 、 970 及び 700 cm^{-1} にピークを示した。質量スペクトルは m/e 370 ($M-18$)、 352 、 334 、 308 、 298 、 261 、 243 、 225 に破片を示した。($M+$ のピークは明らかでなかつた。)

分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$ 計算値: C, 74.56; H, 8.16

測定値: C, 74.27; H, 7.97

実施例 7 17-フェニル-18,19,20-トリノル-POB₂ 1,15-ラクトン

無水の酸素を含まないキシレン 10 ml 中の 17-フェニル-18,19,20-トリノル-POB₂ 735 mg、2,2'-ジビリジルジサルファイド 628 mg 及びトリフェニルホスフィン 748 mg の溶液を 25°C で酸素の雰囲気

特開 2772-1634 (14)

無水の酸素を含まないキシレン 5 ml 中に撥式ホロネートを溶解し、2,2'-ジビリジルジサルファイド 660 mg とトリフェニルホスフィン 786 mg で処理した。2 時間で 4 時間後、反応混合物を、無水の酸素を含まないキシレン 500 ml で希釈し、18 時間加熱還流させた。キシレンを真空中で除去すると、粗生成物を生じた。80% 酢酸エチル/ヘキサン 1 ml (11.6 ミリセル) を含有するテトラヒドロフラン 50 ml 中に粗生成物を取り、25°C で 10 ml 中の重炭酸ナトリウム 1.68 g の溶液で処理した。この混合物を 30 分間振しくかきまぜ、次に減圧下に濃縮すると残留物を生じた。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン中に取り、酢酸エチルで完全に抽出した。一時的に抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液、水、重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗ひ、次に酢酸ナトリウム上で乾燥して濃縮すると、粗製 17-フェニル-18,19,20-トリノル-POB₂ 1,15-ラクトンの残留物を生じた。

粗製ラクトンを酢酸エチルと共に詰め溶剤 (20 ml フラクション) させる中性シリカ 400 g 上

中で 2 時間かきまぜた。次に混合物を無水の酸素を含まないキシレン 400 ml で希釈し、濃縮下に 2.5 時間加熱し、真空中に 30° で蒸発させると残留物を生ずる。80% エーテル/ヘキサンと共に詰め溶剤 (8 ml フラクション) させる中性シリカ 100 g 上のクロマトグラフィに粗生成物をかけた。TLC に基づいて均質な生成物を含有するフラクションを一括にすると、精製 17-フェニル-18,19,20-トリノル-POB₂ 1,15-ラクトンを生じた。エーテル/ヘキサンから 2 回再結晶させると、純生成物を生じた。融点 $81 \sim 83^\circ$ 。赤外線スペクトルは 3440 、 3000 、 1725 、 1605 、 1500 、 1330 、 1240 、 1160 、 1145 、 1085 、 1045 、 975 、 745 、 725 、及び 700 cm^{-1} にピークを示した。質量スペクトルは、 m/e 368 ($M-18$)、 350 、 332 、 297 、 296 、 277 、 264 、 259 、 241 に破片を示した ($M+$ は明らかでない)。

実施例 8 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル-PQF_{2α} 1,15-ラクトン

実施例 1 の手順に従うが、PQF_{2α} の代わりに 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル PQF_{2α} を

使用して、16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノール-PGF₂α 1,15-ラクトンの粗生成物が粘性の黄色い油としてつくられた。

粗生成物を50%酢酸エチル/ヘキサン中に詰め50%酢酸エチル/ヘキサン、続いて70%酢酸エチル/ヘキサンで溶離される中性シリカ上のクロマトグラフィによつて精製した。TLCで判断されるとおりに粗生成物を含有するフラクションを一緒にすると、粘性16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノール-PGF₂α 1,15-ラクトンを生じた。こうして得られるラクトンを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させると、純生成物を生じた。融点185~186。トリメチルシリル誘導体の質量スペクトルはM+516.2738 (C₂₈H₄₄O₈Si₂) の理論値516.2727)にピークを、またm/e 501, 426, 423, 409, 400, 333, 307, 217, 及び181に破片を示した。

実施例9 PGF₁α 1,15-ラクトン及び15-エビ-PGF₁α 1,15-ラクトン

実施例1の手順に従うが、PGF₂αの代わりにC

ラクトンは、エーテルですり砕くと結晶化し、再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)させると純粋な試料を生じた。融点105~106°。赤外線スペクトルは最大3520, 3480, 3380, 1710, 1300, 1290, 1265, 1250, 1235, 1160, 1110, 1075, 1055, 1000及び965 cm⁻¹にピークを示した。NMRスペクトルは6.0~5.75 (ビニル、マルチブレット、2H), 5.60~5.00 (C-15H, マルチブレット、1H), 4.25~3.80 (CHOH, マルチブレット、2H)及び3.08 ppm (OH, シングレット、冷却後ダウンスフィールドへ移る)にピーク(δ^{CDCl₃}_{TMS})を示した。質量スペクトルは338 (M+), 320, 302, 266, 249, 231に破片を示した。

分析 C₂₈H₄₄O₈ 計算値: C, 70.97; H, 10.13
測定値: C, 70.56; H, 10.25

メタノール3 ml中の15-エビ-PGF₁α 1,15-ラクトン100 mgを3N水酸化カリウム溶液3 mlにより25℃で2時間加熱下でけん化し、続いて酸性化、抽出、及び蒸発乾燥させると、ほぼ定量的な収量で確実な試料と同じ結晶性15-エビ-PGF₁αを生

基質 52-1034 (15)

PGF₁αを使用して、PGF₁α 1,15-ラクトンを含有する粗生成物が粘性の黄色い油として得られた。

粗生成物を、50%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰め溶離する中性シリカ700 g上のクロマトグラフィによつて精製した。溶離液の始めの2 mlを捨ててから、100 mlフラクションを集めた。

カラムから最初に溶離(フラクション14~19)された、TLCで物質だつた少量生成物を一緒にすると、15-エビ-PGF₁α 1,15-ラクトン[(15R)-PGF₂α 1,15-ラクトン]を生じた。赤外線スペクトルは3450, 1730, 1585, 1250, 1100, 970及び735 cm⁻¹にピークを示した。NMRスペクトルは、5.85~5.05 (ビニル及びC-15, マルチブレット、3H), 4.25~3.85 (CHOH, マルチブレット、2H)及び3.30 ppm (シングレット、試料を冷却するとダウンスフィールドへ移る、OH, 2H)にピーク(δ^{CDCl₃}_{TMS})を示した。

後にカラムから溶離(フラクション21~28)された主生成物を一緒にすると、精製されたPGF₁α 1,15-ラクトンを生じた。精製されたPGF₁α 1,15-

じた。

実施例10 PGE₁ 1,15-ラクトン

実施例2の手順に従うが、PGE₂の代わりにPGE₁を使用して、中性シリカ上のクロマトグラフィ後、精製PGE₁ 1,15-ラクトンがつくられ、これを放置すると結晶化した。エーテル/ヘキサンから再結晶すると融点89~90°の純粋PGE₁ 1,15-ラクトンを生じた。

実施例11 PGF₁α 1,15-ラクトンからPGE₁ 1,15-ラクトン

実施例3の手順に従うが、PGF₂α 1,15-ラクトンの代わりにPGF₁α 1,15-ラクトンを使用して、PGE₁ 1,15-ラクトンを含有する粗生成物がつくられる。50%酢酸エチル/ヘキサン中に詰められ40%酢酸エチル/ヘキサンで溶離される中性シリカ上の粗製PGE₁ 1,15-ラクトンのクロマトグラフィにより、精製PGE₁ 1,15-ラクトンを生じ、これをエーテル/ヘキサンから再結晶させると、実施例10の手順によつてつくられるものと同じ融点87~88°の精製PGE₁ 1,15-ラクトンを生じた。

赤外線スペクトルは 3390、3320 sh、1745、1720、1335、1255、1235、1195、1180、1160、1100、1075 及び 980 cm^{-1} にピークを示した。NMR スペクトルは 6.1~5.65 (ビニル、マルチプレット、2H)、5.45~5.05 (C-15H、マルチプレット、1H) 及び 4.40~3.85 ppm (C-11H、マルチプレット、1H) にピーク (δ^{CDCl_3}) を示した。トリメチルシリルエーテルの質量スペクトルは m/e 400.2694 ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{SiO}_4$ の理論値 = 408.2696) ならびに m/e 393、390、380、375、365、364、318、264、150、及び 99 にピークを示した。

分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{SiO}_4$ 計算値: C, 71.39; H, 9.59

測定値: C, 71.02; H, 9.36

実施例 12 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α -PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン

実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わりに 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α -PGF $_{2\alpha}$ (エント-13-デヒドロ-15-エビ-プロスタグランジン P $_{2\alpha}$ (ジェイ・フリード (J. Fried) 及

実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わりに 13,14-ジデヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ を使用して 13,14-ジデヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンがえられる。

実施例 15 (15S)-15-メチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン

実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わりに (15S)-15-メチル-PGF $_{2\alpha}$ を使用し、また蒸留キシレン中の反応時間を 24 時間から 48 時間へ延長して、粗製 (15S)-15-メチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンがえられる。粗製ラクトンをくり返されるクロマトグラフィーにより、更に所望により TLC 精製によつて精製すると、本質的に純粋な形で (15S)-15-メチル-PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンを収収量で生ずる。

実施例 16 16,16-ジメチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン

実施例 15 の手順に従うが、(15S)-15-メチル PGF $_{2\alpha}$ の代わりに 16,16-ジメチル PGF $_{2\alpha}$ を使用して、16,16-ジメチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンがえられる。

特開 52-1034 (16)

ビシー・エイチ・リン (C.H. Lin) (J. Med. Chem. 16 巻 429 頁 (1973 年) の化合物 2) としても知られる] 及び 13,14-ジデヒドロ PGF $_{2\alpha}$ を使用して、それぞれ 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α -PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ-PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンがつくられる。

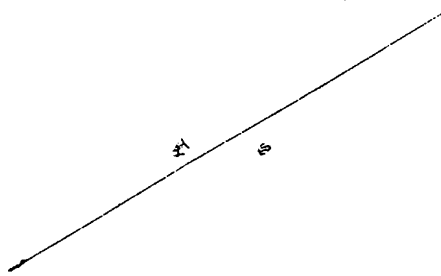
実施例 13 13,14-ジデヒドロ-8 β ,11 β ,12 α -PGE $_2$ 1,15-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ-PGE $_2$ 1,15-ラクトン

実施例 2 の手順に従うが、PGE $_2$ の代わりに 13,14-ジデヒドロ-8 β ,11 β ,12 α -PGE $_2$ (エント-13-デヒドロ-15-エビ-PGE $_2$ (ジェイ・フリード) 及び ビシー・エイチ・リン、J. Med. Chem. 16 巻 429 頁 (1973 年) の 2a から) としても知られる] 及び 13,14-ジデヒドロ PGE $_2$ を使用して、それぞれ 13,14-ジデヒドロ-8 β ,11 β ,12 α -PGE $_2$ 1,15-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ PGE $_2$ 1,15-ラクトンがつくられる。

実施例 14 13,14-ジデヒドロ PGF $_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン

実施例 17

実施例 8 の手順に従うが、16-フエノキシ-17,18,19,20-テトラノール PGF $_{2\alpha}$ の代わりに 16-メトリフルオロメチルフエノキシ-17,18,19,20-テトラノール PGF $_{2\alpha}$ 、16-メクロロフエノキシ-17,18,19,20-テトラノール PGF $_{2\alpha}$ 及び 16-ロ-フルオロフエノキシ-17,18,19,20-テトラノール PGF $_{2\alpha}$ を使用して、対応する 1,15-ラクトン類がえられる。



実施例 18

実施例 2 の手順に従うが、 POE_2 の代わりに (16S) 16-メチル、(16R) 16-メチル及び 16-メチレン POE_2 を使用して、それぞれ、対応する (16S) 16-メチル、(16R) 16-メチル及び 16-メチレン POE_2 1, 15-ラクトン類がつくられる。

実施例 19

16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトン

実施例 3 の手順に従うが、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンの代わりに 16, 16-ジメチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンを使用して、16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトンがつくられる。

実施例 21

(15S) 15-メチル POE_2 1, 15-ラクトン

実施例 3 の手順に従うが、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンの代わりに (15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンを使用して、(15S) 15-メチル POE_2 1, 15-ラクトンがつくられる。

実施例 22

11-デオキシ POE_2 1, 15-ラクトン

実施例 2 の手順に従うが、 POE_2 の代わりに 11-

特開 1982-1034 117

デオキシ POE_2 を使用して、11-デオキシ POE_2 1, 15-ラクトンがつくられる。

同様に POE_2 の代わりに 11-デオキシ POE_2 を使用して、 POE_2 1, 15-ラクトンがつくられる。

実施例 22

(15S) 11-デオキシ-15-メチル POE_2 1, 15-ラクトン及び 11-デオキシ-16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトン

実施例 2 の手順に従うが、 POE_2 の代わりに (15S) 11-デオキシ-15-メチル POE_2 及び 11-デオキシ-16, 16-ジメチル POE_2 を使用し、またキシレン中における還流期間を 2 時間から 48 時間へ延長して、対応する 1, 15-ラクトン類がつくられる。粗製ラクトン類をくり返しのクロマトグラフィーによつて、更に所望により TLC 精製法によつて精製すると、それぞれ 11-デオキシ-15-メチル POE_2 1, 15-ラクトン及び 11-デオキシ-16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトンを本質的に純粋な形で高収量で生ずる。

実施例 23

11-デオキシ $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトン

メタノール 50 ml 中の 11-デオキシ POE_2 1, 15-ラクトン 0.5 g の溶液を、0°C で 2 毎に 50 ml ずつ添加されるナトリウムクロライド 500 mg で処理する。重炭酸ナトリウム水溶液 (1 M) を、混合物が酸性になるまで加え、生成物を酢酸エチルでの抽出によつて単離する。抽出液を洗い、乾燥して濃縮すると、11-デオキシ $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンを含有する残留物を生ずる。

1 当酢酸エチル/ヘキサンから高めていき 40 当までの酢酸エチル/ヘキサンを使用して、残留物を洗い洗ったシリカ上のクロマトグラフィーによつて精製する。TLC 及び既知 11-デオキシ $\text{POF}_{2\alpha}$ へのけん化で判断されるとおりに均質生成物を含有するフラクションを一括にすると、本質的に純粋な形の 11-デオキシ $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトンを生ずる。

同様に 11-デオキシ POE_2 1, 15-ラクトンの代わりに (15S) 11-デオキシ-15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトン、11-デオキシ-16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトン、 POE_2 1, 15-ラクトン、

(15S) 15-メチル POE_2 1, 15-ラクトン、16, 16-ジメチル POE_2 1, 15-ラクトン及び POE_2 1, 15-ラクトンを使用して、それぞれ (15S) 11-デオキシ 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 、11-デオキシ-16, 16-ジメチル- $\text{POF}_{2\alpha}$ 、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 、(15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 及び $\text{POF}_{2\alpha}$ の 1, 15-ラクトン類がつくられる。

実施例 24

POD_2 1, 15-ラクトン

(A) 無水ジメチルホルムアミド 3 ml 中の $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトン 1.0 g の溶液に 0°C でかき混ぜながら、ジメチルホルムアミド 3 ml 中の α -ブチルジメチルシリルクロライド 474 mg 及びイミダゾール 428 mg の溶液を加える。混合物を室温で 0°C で 1 時間かき混ぜ、次に水中に置き、ヘキサンで抽出した。抽出液を水、重炭酸ナトリウム冷希水溶液、水、重炭酸ナトリウム及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 15-ラクトン 11- α -ブチルジメチルシリルエーテルを含有する残留物を生じた。

5 当酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、20 当酢酸エチル/ヘキサンで希釈 (12 ml フラクション

ン)される中性シリカ 140 g 上のクロマトグラフィによつて、残留物を精製した。TLC によつて均質だったフラクション (フラクション 44~56) を一緒にすると、PGF_{2α} 1,15-ラクトン 11-*ε*-ブチルジメチルシリルエーテルを生じた。赤外線スペクトルは 3500, 1730, 1460, 1240, 1125, 1110, 1040, 1005, 975, 880, 854, 840, 及び 780 cm⁻¹ にピークを示した。NMR スペクトルは 5.90~4.95 (ビニル及び C-15H, マルチプレット, 5H), 4.25~3.75 (CHO, マルチプレット, 2H), 3.70 (OH, 広域シングレットで冷却するとダウンフィールドに移る, 1H), 0.85 (tBu, シングレット, 9H) 及び 0 ppm (SiCH₃, シングレット, 6H) にピーク (δ^{CDCl₃}) を示した。

(B) 無水塩化メチレン 25 ml 中の PGF_{2α} 1,15-ラクトン 11-*ε*-ブチルジメチルシリルエーテル 1.05 g, 新しく蒸留されたジヒドロピラン 5 ml 及びピリジン塩酸塩 50 mg の溶液を窒素下に 25°C で 18 時間かきまぜた。反応混合物を氷/重炭酸ナトリウム/水の中に任じ、ヘキサンで完全に抽出した。抽出

11-*ε*-ブチルジメチルシリルエーテル 1.17 g のかきまぜた溶液に、25°C で窒素下にテトラヒドロフラン中の 0.3 M 弗化ポタリウムアンモニウム溶液 22 ml を一晩追加した。反応混合物を 25°C で 30 分かきまぜ、次に氷/水/重炭酸ナトリウム/ヘキサンの混合物中に任じ、ヘキサンで完全に抽出した。抽出液を塩水で洗い、重炭酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させると、PGF_{2α} 1,15-ラクトン 9-テトラヒドロピラニルエーテル残留物を生じた。残留物は TLC (10% 酢酸エチル/ヘキサン) によつて本質的に純粋であることが見え、それ以上の精製をせずに直接に酸化させた。しかし、特性化のため、こうして得られる残留物の 75 mg 試料を、10% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、同じ容量 100 ml において 20% 酢酸エチル/ヘキサンで蒸留される中性シリカ 15 g のカラム上のクロマトグラフィにかけた。

こうして得られた純粋な PGF_{2α} 1,15-ラクトン 9-テトラヒドロピラニルエーテルは、赤外線のピークを 3500, 1730, 1440, 1340, 1240, 1200,

時間 1034 (18)

液を塩水で洗い、重炭酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発すると残留物を生ずる。

残留物を、5% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ 10% 酢酸エチル/ヘキサンで蒸留 (12 ml フラクション) される中性シリカ 140 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。TLC によつて均質であつたフラクション (フラクション 34~48) を一緒にすると、純粋な PGF_{2α} 1,15-ラクトン 9-テトラヒドロピラニルエーテル 11-*ε*-ブチルジメチルシリルエーテルを生じた。赤外線吸収帯は 1740, 1460, 1350, 1240, 1140, 1120, 1040, 1020, 990, 975, 860, 840, 及び 780 cm⁻¹。NMR スペクトルのピーク (δ^{CDCl₃}) は 5.95~5.0 (ビニル及び C-15, マルチプレット, 5H), 4.75~4.50 (THP の C-CH-O, マルチプレット, 1H), 4.30~3.25 (C-9, C-11 の CHO 及び THP, マルチプレット, 4H), 0.88 (tBu, シングレット, 9H) 及び 0 ppm (SiCH₃, シングレット, 6H)。

(C) 無水テトラヒドロフラン 5 ml 中の PGF_{2α} 1,15-ラクトン 9-テトラヒドロピラニルエーテル

1160, 1140, 1120, 1080, 1040, 1020, 990, 970, 920, 870, 815, 及び 735 cm⁻¹ に示した。また NMR のピーク (δ^{CDCl₃}) を 6.0~5.0 (ビニル及び C-15, マルチプレット, 5H), 5.75~5.50 (THP の C-CH-O, マルチプレット, 1H), 4.35~3.30 (C-9, C-11 の CHO 及び THP, マルチプレット, 4H) 及び 2.35 ppm (OH, シングレットだが冷却すると広域になりダウンフィールドに移る, 1H) に示した。

(D) PGF_{2α} 1,15-ラクトン 9-テトラヒドロピラニルエーテルの残留物 920 mg を試薬等級のアセトン 30 ml に溶解し、-30°C と -30°C の間に冷却し、ジヨーンズ試薬 (J. Org. Chem., 21 巻 1547 頁 (1956 年)) 0.8 ml を滴加して処理した。-25±5°C で 75 分後、イソプロピルアルコール 0.5 ml を加えた。-25°C で更に 10 分後、混合物を水 400 ml で希釈し、4:1 ヘキサン: 酢酸エチルで完全に抽出した。抽出液を水、重炭酸ナトリウムの氷冷水溶液、水、重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、重炭酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発すると、残留物を生じた。

残留物を、5 倍酢酸エテル／ヘキサンと共に詰められ、20 倍酢酸エテル／ヘキサンで分離される中性シリカ 140 号上のクロマトグラフィーによつて精製した。溶融瓶の始めの 300 ml を捨ててから、12 ml フラクションを集めた。TLC によつて均質な生成物を含むフラクション（フラクション 21～35）を一括にすると、純粋な PGD_2 1, 15-ラクトン 9-テトラヒドロビラニルエーテルを生じた。赤外線ピークは 1745, 1460, 1440, 1370, 1340, 1240, 1200, 1160, 1140, 1120, 1080, 1040, 1020, 995, 980, 920, 870, 815 及び 735 cm^{-1} 。NMR のピーク ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$) は 5.90～5.0 (ビニル及び C-15, マルチプレット, 5H) 及び 4.80～3.40 ppm (CHO, 広域マルチプレット, 4H)。

(例) テトラヒドロフラン 33 ml, 水 33 ml, 及び酢酸 66 ml 中における PGD_2 1, 15-ラクトン 9-テトラヒドロビラニルエーテル 700 mg の混合物を 40℃で 3 時間かきまぜて加熱した。次に反応混合物を室温より低く冷却し、1:1 塩水／水中に注ぎ、1:1 酢酸エテル／ヘキサンで完全に抽出した。

エーテルで溶解し、20 ml フラクションを集めた。TLC で均質なフラクションを一括にすると、純粋な PGD_2 1, 15-ラクトンを生じた。1:1 エーテル／ヘキサンで分離されるシリカゲルプレート上の R_F 値は 0.37。

質量スペクトルは手がかりとなるイオンのピークを m/e 316.2021 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ の理論値 316.2038), 298, 288, 269 及び 217 に示した。

生成物の NMR スペクトルは手がかりとなる信号 ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$) を約 5.97～6.80 (マルチプレット, 共役 $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.07～5.70 (マルチプレット, 非共役 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 及び C-15H) 及び 2.83～3.12 (マルチプレット, C-7 CH_2) に示す。

実施例 25 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン

無水の酸素を含まないキシレン 5 ml 中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 11, 15-ビス (OX-エトキシエチルエーテル) 496 mg の溶液に、2, 2'-ジビリジリジサルファイド 330 mg とトリフェニルホスフィン 393 mg を加えた。溶液を窒素の雰囲気下に 25℃で 2.5 時間かきまぜ、乾燥した酸素を含まないキシレン 250 ml で希釈し、

特開 昭 52-1034 (79)

一様にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥して蒸発させると、 PGD_2 1, 15-ラクトンを含む残留物を生じた。

エーテル／ヘキサン混合物ですりおくと残留物が結晶化し、これをエーテル／ヘキサンから注意深く再結晶によつて精製すると、純粋な PGD_2 1, 15-ラクトンを生じた。融点 93～94℃。

実施例 25 プロスタグランジン B₂ 1, 15-ラクトン

PGD_2 0.334 g, 乾燥窒素でパージさせたキシレン 5 ml, トリフェニルホスフィン 0.393 g 及び 2, 2'-ジビリジリジサルファイド 0.330 g の連続添加によつてつくられる溶液を窒素の雰囲気下に 6 時間かきまぜた。次に混合物を乾燥窒素でパージさせたキシレン 250 ml で希釈し、遠流下に 16 時間加熱し、真空中で 40℃の浴温で蒸発すると、残留物を生じた。残留物を、乾式充填シリカゲル 100 号のカラムとエーテル 20 ml でクロマトグラフィーによつて精製した。カラムをヘキサン中の 60 号

遠流下に 18 時間加熱した。30℃で真空中にキシレンを除去すると残留物を生じ、これを重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ヘキサンで抽出した。一様にしたヘキサン層を塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発すると、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトンビス (OX-エトキシエチルエーテル) を含む残留物を生じた。

残留物をテトラヒドロフラン 40 ml と水 30 ml 中に溶解し、55 号硫酸 6 ml で処理し、窒素下に 40℃で 2.5 時間かきまぜた。テトラヒドロフランの殆んどを減圧下に蒸発させ、蒸留物を酢酸エテル及び重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。生成物を酢酸エテルでの抽出によつて分離した。一様にした有機層を重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発すると、粗製 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトンを生ずる。粗製ラクトンを、1:1 酢酸エテル／ヘキサンと共に詰められ、純粋な酢酸エテルで分離 (7 ml フラクション) される中性シリカ 50 号上のクロマトグラフィーによつて精製した。生成物を含むフラクション (27～28)

を一掃にすると、部分的に精製された生成物を生じ、TLC 分析後これにはまた、紫外線で見えるがウビリンでは見えない斑点で汚染されていた。部分的に精製された材料を10%アセトン/塩化メチレン中で詰められ次のように分離(7 ml フラクション)されたシリカ50g上で再クロマトグラフィーにかけた。

10%アセトン/塩化メチレン	200 ml
20%アセトン/塩化メチレン	1,500 ml
35%アセトン/塩化メチレン	1,500 ml

TLC 分析によつて均質生成物を含有するフラクションを一掃にすると、純粋な PGP_{2α} 1,9-ラク톤を生じた。これを放置しておくで結晶化し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させた。融点 87.1 ~ 88.8 (44 ~ 45 で結晶型の変化)。

赤外線スペクトルはピークを 3460, 3000, 1730, 1705, 1335, 1285, 1230, 1210, 1180, 1150, 1085, 1065, 1025, 970, 及び 720 cm⁻¹ にピークを示した。質量スペクトルはピークを m/e 318 (M-18), 300, 289, 274, 247, 229, 219, 192 に

で 2.5 時間かき混ぜた。混合物をキシレン 150 ml で希釈し、減圧下に 3 時間加熱した。TLC (80% EtOAc/ヘキサン) は、本質的に単一の極性のより小さい生成物を示した。キシレンを減圧下の蒸発によつて除去すると残留物を生じ、これを水/水/重碳酸ナトリウム及び酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで完全に抽出した。酢酸エチル抽出液を塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して濃縮すると、(15S)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤の残留物を生じた。残留物を、10%アセトン/塩化メチレンと共に詰められ10%アセトン/塩化メチレン 200 ml, 20%アセトン/塩化メチレン 1,500 ml 及び 35%アセトン/塩化メチレン 1,000 ml で溶解(5 ml フラクション)される中性シリカ 50g 上のクロマトグラフィーによつて精製した。

TLC 検定で均質生成物を含有するフラクション(フラクション 135 ~ 229)を一掃にすると、純粋な (15S)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤を生じた。

生成物は赤外線ピークを 3400, 3000, 2960,

示した (M+ は現われない)。

この生成物の試料 2 等は、メタノール 0.5 ml 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を使用して加水分解された。25 で 2 時間後、混合物を酸性化し、酢酸エチルで抽出する。乾燥後、抽出液を濃縮すると、約 2 等を生じた。TLC によりこの生成物は 90% 以上の PGP_{2α} からなっていた。通常のシリカプレート、すなわち硝酸銀で含浸させたプレートを使用して、次の溶媒系すなわち AIX 及び 5 HOAc/10 MeOH/85 CHCl₃ により、他の異性体は全く検出できなかった。

メタノール 0.5 ml と 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml 中で試料 2 等を加水分解すると、真正の試料と同じ純粋な PGP_{2α} を生じた。

実施例 27 (15S)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤

2,2'-ジビリジルジサルファイド 165 等を含有する無水の、酸素を含まないキシレン 2.5 ml 中における (15S)-15-メチル PGP_{2α} 184 等の溶液を、窒素下に 25

2920, 2860, 1740, 1715, 1450, 1370, 1350, 1265, 1225, 1205, 1180, 1145, 1125, 1085, 1030, 970, 935, 905 及び 715 cm⁻¹ に示した。質量スペクトルはピークを m/e 350 (M+), 332 (M-18), 314, 303, 288, 261, 243 に示した。

メタノール 1 ml と 3 N 水酸化カリウム水溶液 1 ml 中の (15S)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤 2 等試料を室温で 2 時間けん化し、続いてジブタンでエステル化させると、真正試料と同じの (15R)-15-メチル PGP_{2α} メチルエステルで汚染されていない (15S)-15-メチル PGP_{2α} メチルエステルを生じた。

同様のであるが、(15S)-15-メチル PGP_{2α} の代わりに (15R)-15-メチル PGP_{2α} を使用して、(15R)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤が見つかる。

実施例 28 (15S)-15-メチル PGP_{2α} 1,9-ラク톤

ビリジン 1 ml 中の (15S)-15-メチル PGP_{2α} 368 等の溶液を 0 で無水酢酸 0.2 ml で処理し、生

ずる溶液を0°で3時間、25°で1時間かきまぜた。反応混合物を水0.18 mlで希釈し、25°で18時間かきまぜた。次に混合物を水/塩水/酢酸エチル/酢酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸餾すると、11-モノ及び9,11-ジアセテートを含有する残留物を生じた。残留物を薄で洗ったシリカ70 g上でクロマトグラフィーにかけた。カラムを35%酢酸エチル/ヘキサン1000 mlで溶出した(5 mlフラクション)。

フラクション81~115は純粋な(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 9,11-ジアセテートを生じた。赤外線の特徴のピークは3450、2600、1745、1725、1370、1240、1040、979 cm⁻¹。NMRのピーク(δ^{CDCl₃})は6.7(OH、シングレットだが、冷却するとダウンスフィールドへ移る、2H)、5.7~4.7(ビニル及びCHOAc、マルチブル6H)、2.06及び2.00(OCOCH₃、二つのシングレット、各々3H)及び1.28 ppm(CH₃、シングレット、3H)。

上のクロマトグラムを更に65%酢酸エチル/ヘ

キサンで溶出した(5 mlフラクション)。

ム上で乾燥し、蒸餾させると、粗製(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトン11-アセテートを生じた。

残留物を、10%アセトン/塩化メチレン中で結められかつ溶解(12 mlフラクション)する中性シリカ50 g上のクロマトグラフィーによつて精製した。

TLC分析によつて純粋な生成物を含有するフラクション(フラクション17~28)を一掃にすると、純粋な(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトン11-アセテートを生じた。

1:1メタノール/水16 ml中の(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトン11-アセテート80 mgと重炭酸ナトリウム1 gの混合物を40+Zで真空下に48時間かきまぜた。TLC(65%酢酸エチル/ヘキサン)は、本質的に単一の活性のより大きい斑点を示した。混合物を冷却し、塩水で希釈し、酢酸エチルで完全に抽出した。一掃にした抽出液を塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸餾すると、粗製(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトンを生じた。粗生成物を、20%酢酸エチル/ヘキ

サンと共結められた中性シリカ15 g上のクロマトグラフィーによつて精製した。カラムを60%酢酸エチル/ヘキサンで溶出した(3 mlフラクション)。

時間 452-1034 (21)

キサンで溶解すると、純粋な(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 11-アセテートを生じた。赤外線のピークは3500、3200、2700、1750、1725、1370、1240、1040、975 cm⁻¹。NMRのピーク(δ^{CDCl₃})は5.65~5.10(ビニル、マルチブレット、4H)、5.28(OH、シングレット、3H-冷却によりダウンスフィールドへ移る)、5.1~4.65(CHOAc、マルチブレット、1H)、4.20(CHOH、明白なトリブレット、J=4.5 Hz、1H)、2.00(OCOCH₃、シングレット、3H)及び1.26 ppm(15-CH₃、シングレット、3H)。

乾燥した、硫酸を含まないキシレン3 ml中の(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 11-アセテート120 mg、トリフェニルホスフィン115 mg及び2,2'-ジビリジルジサルファイド97 mgの溶液を25°で鹽水の雰囲気下に18時間かきまぜた。次に混合物をキシレン150 mlで希釈し、蒸餾下に60分加熱した。キシレンを真空中で除去すると残留物を生じ、これをヘキサンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ヘキサン層を塩水で洗い、硫酸ナトリウ

均質生成物を含有したフラクション(フラクション194~234)を一掃にすると、実施例27の手順でつくられる材料とその性状が同一の純粋な(15S)-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトンを生じた。

実施例29 (15S)-15-メチル-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α} 1,9-ラクトン

ベンゼン10 ml中の15-メチル-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α} 474 mgの溶液を、トリフェニルホスフィン464 mg及び2,2'-ジビリジルジサルファイド390 mgで処理した。生ずる黄色溶液を25°で真空下に2時間かきませ、次に無水の硫酸を含まないベンゼン250 mlで希釈し、蒸餾下に24時間加熱する。ベンゼンを真空中で除去すると、残留物を生じ、これを10%アセトン/塩化メチレンと共に結められた中性シリカ60 g上でクロマト

グラフライにかけ、10%アセトン/塩化メチレン
300 mlに溶いて20%アセトン/塩化メチレン
1,000 mlで希釈する(フракシオンは約7%の量)。

TLC分析によつて均質生成物を含有するフラク
シオン(フラクシオン80~95)を一縮にすると、
純粋な(15S)-15-メチル-17-フェニル-18,
19,20-トリノル-PGF_{2α} 1,9-ラクトンを生じた。
赤外線吸収のピークは3400、3060、2960、2940、
2860、1735、1710、1605、1495、1450、1365、
1345、1265、1225、1180、1145、1115、1085、
1030、975、750、720、及び700 cm⁻¹。NMRのビー
ク(δ CDCl₃)は7.27(フェニル、シングレット、
5H)、5.8~5.1(ビニル及びC-9H、マルチ
ブレット、5H)、4.30~3.75(CHOH、マルチブ
レット、1H)及び1.40 ppm(15-CH₃、シング
レット、3H)及び質量スペクトルのピークはM+
528.3112(C₂₈H₄₈Si₂O₆の計算値528.3091)、な
らびにm/e 513、438、423、333、91。

実施例30 (15S)-2,2-ジフルオロ-15-メ
チル-PGF_{2α} 1,9-ラクトン

ロマトグラフィーによつて精製した。

TLC分析によつて均質生成物を含有するフラク
シオン(フラクシオン49~56)を一縮にすると、純粋な(15
S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-
ラクトンを生じた。NMRのピーク(δ CDCl₃)は
5.90~5.10(ビニル及びC-9H、マルチブ
レット、5H)、4.10~3.65(CHOH、マルチブ
レット、1H)及び1.26 ppm(CH₃、シング
レット、3H)。

質量スペクトルはトリメチルシリルエーテルに
対して分子量をm/e 530.3078(C₂₈H₄₈Si₂O₆F₂の理
論値は530.3059)として確定した。

実施例31 PGD₂ 1,9-ラクトン

(A) 塩基を含まないベンゼン10 ml中のPGF_{2α} 15-
テトラヒドロビラニルエーテル1.7 g、トリフ
エニルホスフィン1.52 g及び2,2'-ジビリジルジ
サルファイド1.28 gの溶液を室温で一攪かきませ
た。塩基を含まないベンゼン1.0 mlで溶液を希釈
し、室温下に23時間攪拌させ、室温まで冷却して
真空下に濃縮すると、PGF_{2α} 1,9-ラクトン15-
テトラヒドロビラニルエーテルを油として生ずる。

1972-1974 22

メタノール5 ml中の(15S)-2,2-ジフルオロ
-15-メチル-PGF_{2α}メチルエステル150 mgの0℃
の溶液を3N水酸化カリウム水溶液4 mlで処理し、
0℃で室温下に30分かき混ぜた。反応液のpHを電
極型カリウム冷希水溶液で調整し、酢酸エチルで
完全に抽出した。抽出液を温水で洗い、硫酸ナト
リウム上で乾燥し、濃縮すると、(15S)-2,2-ジ
フルオロ-15-メチル-PGF_{2α}の残留物を生じた。

残留物を直ちに無水の酢酸を含まないベンゼン
10 mlで溶解し、トリフェニルホスフィン141 mg及
び2,2'-ジビリジルジサルファイド118 mgで処理
し、室温で20分間、TLC(AIX)分析によりビリ
ジニオールエステル形成のほかにラクトン化もす
てに起きていることが示された時までかき混ぜた。
底層を真空下に除去すると、(15S)-2,2-ジフル
オロ-15-メチル-PGF_{2α} 1,9-ラクトンを含有す
る残留物を生じた。

残留物を、30%アセトン/塩化メチレンと共に
詰められ40%アセトン/塩化メチレンで希釈(約
6%フラクシオン)される中性シリカ60 g上のク

30%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ50%
酢酸エチル/ヘキサンの2%フラクシオン80本及
び40%酢酸エチル/ヘキサンの2%フラクシオン
70本に分離されるシリカゲル450 gのカラム上の
クロマトグラフィーによつて油を精製した。

TLC分析で均質生成物を含有するフラクシオン
(フラクシオン100~150)を一縮にすると、精
製されたPGF_{2α} 1,9-ラクトン15-テトラヒドロ
ビラニルエーテルを淡黄色の油として生じた。
TLCで50%酢酸エチル/ヘキサンによりR_F値0.26。
赤外線吸収スペクトルのピークは3500、2980、2910、
1750、1580、1530、1450、1420、1360、1345、
1320、1260、1230、1200、1180、1120、1080、
1020、990、970、940、905、870、及び815 cm⁻¹。

(B) アセトン100 ml中のPGF_{2α} 1,9-ラクトン
15-テトラヒドロビラニルエーテル5.5 gの溶液
を-30℃に冷却した。次にジョーンズ試薬(J.
Org.Chem. 21巻1547頁、1956年)1.1当量(3.6
ml)を加え、溶液を-30℃で1時間保持した。イ
ソプロパノール6 mlを加え、溶液を-30℃で30分か

きませ、氷水 600 ㎖中に注ぎ、1:2 エーテル/ヘキサンで 3 回抽出した。一縮にした有機抽出液を塩水で 3 回洗い、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下に浓缩すると、 POD_2 1,9-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテルを含有する残留物を生じた。

残留物を、10 ㎖酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ 50 ㎖酢酸エチル/ヘキサンで溶解されるマリクロツツ CC-4 シリカゲル 375 g のカラム上のクロマトグラフィによつて精製し、23 ㎖フラクションを集めた。TLC によつて均質なフラクション (フラクション 43~64) を一縮にすると、 POD_2 1,9-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテルを無色の油として生じた。TLC で 1 ㎖HOAc を含有する 50 ㎖酢酸エチル/ヘキサンによる R_f 値は 0.50。赤外線のパークは 2980, 2910, 1750, 1450, 1360, 1340, 1260, 1230, 1200, 1180, 1130, 1080, 1020, 990, 及び 870 cm^{-1} 。

(C) 1:3:6 の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ 25 ㎖中の POD_2 1,9-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテル 0.5 g の溶液を 40℃に 1 時間暖め、冷塩水 100

時間 152-1034 (23) 中に注ぎ、1:1 の酢酸エチル/ヘキサンで 3 回抽出した。一縮にした抽出液を塩水、氷冷 NaHCO_3 飽和溶液で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると、 POD_2 1,9-ラクトンを含有する残留物を加として生じた。

油を、20 ㎖酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ 40 ㎖酢酸エチル/ヘキサンで溶解されるマリクロツツ CC-4 シリカゲル 20 g 上のクロマトグラフィによつて精製し、2 ㎖フラクションを集めた。TLC 分析で均質だったフラクション (フラクション 55~12) を一縮にすると、純粋な POD_2 1,9-ラクトンを生じた。TLC で 50 ㎖酢酸エチル/ヘキサンによる R_f 値は 0.37。赤外線のパークは 3460, 3000, 2960, 2920, 2860, 1740, 1580, 1560, 1450, 1365, 1335, 1265, 1230, 1205, 1175, 1130, 1070, 1050, 1025, 970 及び 945 cm^{-1} 。NMR スペクトルは 5.40 (ビニル, C-9H, マルチプレット, 5H), 4.0 (C-15H, マルチプレット, 1H), 0.90 ppm (C-20メチル, マルチプレット, 3H) にピーク (δ CDCl_3) を明らかにした。トリメ

チルシリル誘導体の質量スペクトルは、406.2522 (TMS 誘導体 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{SiO}$ に対する計算値 = 406.2539) にピークを、また m/e 391 ($M^+ - \text{CH}_3$), 388 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 378 ($M^+ - \text{CO}$), 373 ($M^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3)$) 及び 335 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$) にピークを示した。

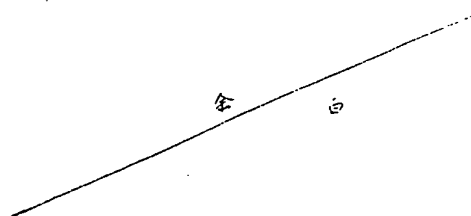
実施例 32 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 γ - $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン

実施例 27 の手順に従うが、(15d) 15-メチル $\text{PGF}_{2\alpha}$ の代わりに 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 γ - $\text{PGF}_{2\alpha}$ (エント-13-デヒドロ-15-エヒ-プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ (ジエイ・フリード及びシー・エイチ・リン, J. Med. Chem. 16 巻 429 頁 (1973 年) の化合物 2) としても知られる) 及び 13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ を使用して、それぞれ 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトンがえられる。

実施例 33 13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン

実施例 27 の手順に従うが、(15d) 15-メチル $\text{PGF}_{2\alpha}$ の代わりに 13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ を使用して、13,14-ジデヒドロ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトンがつくられる。これは NMR スペクトルで 5.3 ppm (2H) を中心とするマルチプレットを示した。

実施例 34 11-デオキシ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン
実施例 27 の手順に従うが、(15d) 15-メチル $\text{PGF}_{2\alpha}$ の代わりに 11-デオキシ $\text{PGF}_{2\alpha}$ を使用して、11-デオキシ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトンがつくられる。



実施例 35

同様に実施例 27 の手順で (15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ の代わりに
 17-フェニル-18, 19, 20-トリノル $\text{POF}_{2\alpha}$
 17-フェニル-18, 19, 20-トリノル $\text{POF}_{1\alpha}$
 16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$
 16-メトリフルオロメチルフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$
 16-メクロロフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$
 16-メフルオロフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\text{POF}_{2\alpha}$
 (15S) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$
 (16R) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$
 16-メチレン $\text{POF}_{2\alpha}$
 16, 16-ジメチル-4, 5-ジデヒドロ $\text{POF}_{1\alpha}$
 5-オキサ- $\text{POF}_{1\alpha}$
 16, 16-ジフルオロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 等
 を使用して以下のものがつくられる。
 17-フェニル-18, 19, 20-トリノル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-

ラクトン

17-フェニル-18, 19, 20-トリノル $\text{POF}_{1\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16-メトリフルオロメチルフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16-メクロロフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16-メフルオロフェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 (16S) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 (16R) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16, 16-ジメチル-4, 5-ジデヒドロ $\text{POF}_{1\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 5-オキサ- $\text{POF}_{1\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 16, 16-ジフルオロ $\text{POF}_{1\alpha}$ 1, 9-ラクトン
 実施例 36 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1, 11-ラクトン
 (A) $\text{POF}_{2\alpha}$ 9, 15-ジアセテート経由

1. ビリジン 8 ml 中の POD_2 0.5 g の溶液を 0° で無水酢酸 2 ml によつて処理し、梨素下にて 0° で 1.5 時間、及び 25° で 1.5 時間かきまぜた。TLC (1% 酢酸を付いた 70% 酢酸エチル/ヘキサン) は、単一のより極性の低い材料への約 85% の転化を示した。反応混合物を氷/水/重碳酸ナトリウム/酢酸エチル中に注ぎ、酢酸エチルで完全に抽出した。抽出液を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、 POD_2 9, 15-ジアセテートを含有する残留物まで蒸留した。

残留物をメタノール 50 ml に溶解し、0° で 2 分毎に 50 滴ずつ添加されるナトリウムボロハイドライド 500 滴で処理した。重碳酸ナトリウム水溶液 (1M) を、混合物が酸性になるまで加え、酢酸エチルでの抽出によつて生成物を単離した。抽出液を洗い、残留物まで蒸発させた。

30% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ次のとおりで分離される瓶洗いされたシリカ 70 g 上のクロマトグラフィによつて、残留物を精製した。

30% 酢酸エチル/ヘキサン 400 ml フラクシオン 1~22

40% 酢酸エチル/ヘキサン	500 ml	フラクシオン 23~47
55%	500 ml	48~72
70%	500 ml	73~99
85%	500 ml	100~126

始めに分離された (TLC で判断されるとおりに) 均質な生成物のフラクシオン (フラクシオン 79~88) を一緒にすると、純粋な $\text{POF}_{2\alpha}$ 9, 15-ジアセテートを生じた。赤外線のパークは 3500、2700、1750、1725、1375、1240、1040、1020、970 cm^{-1} 。NMR のパーク (δ CDCl_3) は 5.85 (OH、広域シングレットで冷却によりダウンフィールドへ移る、2H)、5.70~5.00 (ビニル及び CHOAC、マルチブレット、6H)、4.20~3.75 (CHOH、マルチブレット、1H) 及び 2.03 ppm (OCOCH₃、シングレット、6H)。

メタノール 0.5 ml 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml 中のこの材料 3 滴を 25° で 3 時間けん化すると、酸性化及び抽出後、純粋な $\text{POF}_{2\alpha}$ を生じた。

後から分離された (TLC で判断される) 均質な

成物のフラクション (フラクション 93~100) を一緒にすると、純粋な 11-エビ-POF₂α 9,15-ジアセテートを生じ、これを上の条件下にけん化すると、純粋な 11-エビ-POF₂α を生じた。

2. 乾燥した、酸雲を含まないキシレン 3 ml 中の POF₂α 9,15-ジアセテート 90 ㎎、トリフェニルホスフィン 81 ㎎及び 2,2'-ジビリジルジサルファイド 68 ㎎の溶液を 25 で室温下に 5 時間かきまぜ、キシレン 100 ml で希釈し、蒸流下に 18 時間加熱した。溶液を真空中で除去すると、残留物を生じた。

40 ㎎ エーテル/ヘキサンと共に詰められ、溶離 (2 ml フラクション) される中性シリカ 15 g 上のクロマトグラフィーによつて、残留物を精製した。均質だつたフラクション (フラクション 32~50) を一緒にすると、純粋な POF₂α 1,11-ラクトン 9,15-ジアセテートを生じた。赤外線のパークは 3500 (W, C=O オーバートーン)、1750、1450、1370、1240、1140、1100、1050、1020、970 cm⁻¹。

3. 1 : 1 のメタノール/水 2 ml 中の POF₂α 1,11-ラクトン 9,15-ジアセテート 18 ㎎及び重炭酸

Rf 0.49 (AIX)

POF₂α 1,11-ラクトンの小量試料 (0.5 ㎎) を、メタノール 0.2 ml 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 ml 中でけん化した。室温で 2 時間後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5 系統の TLC で検査し、POF₂α のみを含有することがわかつた。

(B) POF₂α 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) 経由

1a) 無水ビリジジン 25 ml 中の POF₂ 1 g の溶液を 0° でかきまぜ、一層に添加されるトリフェニルシリルクロライド 3 g で処理した。生ずる混合物を 25° で 6 時間室温下にかきまぜ、0° に冷却し、冷却トラヒドロフラン 100 ml 及び氷水 40 ml で希釈し、0° で更に 45 分かきまぜた。次に混合物を塩水中に注ぎ、1 N 重炭酸ナトリウム 325 ml で酸性にし、1 : 1 の酢酸エチル/ヘキサンの完全に抽出した。一緒にした抽出液を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、真空下に濃縮すると残留物を生じた。

残留物を、10 ㎎ 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰

持開 1034 (25)

ナトリウム 80 ㎎の溶液を 45 ± 5° で 55 時間かきまぜた。次に反応混合物を塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、残留物まで濃縮した。

残留物を、1 : 1 の酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、純粋な酢酸エチルで溶離 (1.5 ml フラクション) される中性シリカ 10 g 上のクロマトグラフィーによつて精製した。

フラクション 11 は容易に感知できる量の材料を含有したが、TLC によつて約 90 % の純度であり、これは捨てられた。フラクション 11~17 を一緒にすると、純粋な POF₂α 1,11-ラクトン 8 ㎎を生じた。赤外線スペクトルのピークは 3400、3000、2920、2850、1730、1710、1450、1355、1335、1270、1225、1185、1145、1100、1085、1005、965、及び 705 cm⁻¹。TLC による移動度は、

Rf 0.24 (20 アセトン/80 塩化メチレン/1.5 酢酸)

Rf 0.31 (75 酢酸エチル/25 ヘキサン/1.5 酢酸)

められ、10 ㎎ 酢酸エチル/ヘキサン 700 ml に続いて 20 ㎎ 酢酸エチル/ヘキサン 2,000 ml で溶離される酸洗いされたシリカ 300 g 上のクロマトグラフィーによつて精製した。TLC で均質だつたフラクション (フラクション 45~67) を一緒にすると、純粋な POF₂α 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) を生じた。赤外線のパークは 3300、3100、2700、1750、1720、1600、1490、1430、1370、1240、1115、1040、1000、970、740、710、及び 700 cm⁻¹。NMR のピーク (δ ^{CDCl}₃) は 10.75 (CO₂H、広域シングレットで、冷却すると移動、1 H)、7.90~7.20 (フェニル、マルチブレット、30 H)、5.75~5.05 (ビニル、マルチブレット、4 H) 及び 4.75~4.15 ppm (CHOSi、マルチブレット、2 H)

1b) その代わりに、無水ビリジジン 5 ml 中の POF₂ 200 ㎎及びトリフェニルシリルクロライド 600 ㎎の混合物を 25° で 6 時間かきまぜた。次に混合物を 0° に冷却し、エーテル/氷/塩水/H₂O/2 N 重炭酸ナトリウムの急速にかきまぜられた混合物中に

注いた。エーテルで完全に抽出してから、有機層を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去すると、残留物として生成物を生じた。残留物を原料シリカ 130 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。カラムを 10% 酢酸エチル/ヘキサン 1000 ml (フラクション 1~70) に続いて 20% 酢酸エチル/ヘキサン 1000 ml (フラクション 71~130) で洗脱した。

展開溶媒で予め洗らせておいたプレート上にスポットしてから、TLC で均質な始めに溶解されたフラクション (フラクション 32~34) を一緒にすると、 PGD_2 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) トリフェニルシリルエステルを生じた。赤外線スペクトルのピークは 3100、3060、1750、1600、1430、1370、1240、1160、1120、1045、1000、970、745、712、及び 700 cm^{-1} 。NMR のピーク (δ CDC₁¹⁸₂) は 8.0~7.1 (フェニル、マルチプレット、45 H)、5.80~5.10 (ビニル、マルチプレット、4 H)、4.75~4.15 (CHOS₁、マルチプレット、2 H)。

ルエーテル)を生じた。

2. メタノール 250 ml 中の PGD_2 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) 4.10 g の溶液に、0°でかきまぜながらナトリウムボロハイドライド 3 g を 15 分にわたつて 100 重量ずつ添加した。0°で更に 15 分後、反応混合物を水/水/重碳酸ナトリウム希溶液/1:1 の酢酸エチル:ヘキサンの酸しくかきまぜた混合物中へ注意深く注いだ。相分離後、水層を 1:1 の酢酸エチル:ヘキサンで更に 2 回抽出した。一緒にした有機層を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し真空中で濃縮すると残留物を生じた。

残留物を、10% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ 20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶解される酢酸洗されたシリカ 450 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。初濃度の始めの 800 ml を捨て、次に 19 ml フラクションを集めた。TLC により均質なフラクション (フラクション 40~75) を一緒にすると、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) を生じた。

実験例 52-1034 (26)

TLC で均質なあとのフラクション (フラクション 83~97) を一緒にすると、上の手順 (1a) でつくられるものと IR 及び NMR で同一の、純粋な PGD_2 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) を生じた。

1c) テトラヒドロフラン 200 ml 中の PGD_2 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) トリフェニルシリルエステル 2.33 g の溶液に 0°で水 50 ml を一度にかきまぜながら加え、純いてビリジン塩酸塩 200 重量含有する水 50 ml を添加した。0°で 2.5 時間後、混合物を塩水で希釈し、1:1 の酢酸エチル/ヘキサンで抽出した。抽出液を重碳酸ナトリウム希溶液及び塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮すると残留物を生じた。

残留物を、10% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、同じ溶解 700 ml 及び 20% 酢酸エチル/ヘキサン 200 ml で溶解されるシリカ 300 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。TLC で均質なフラクション (フラクション 41~68) を一緒にすると、上の手順 1a の生成物と IR 及び NMR によつて同一の、純粋な PGD_2 9,15-ビス (トリフェニルシリ

上の材料の正体を確かめ同定するため、2 重量の量をテトラヒドロフラン 6 滴、水 3 滴、及び 85% 磷酸 1 滴の混合物中で、45°で 2 時間かきまぜた。次に混合物を塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。磷酸を含浸させたプレート上での抽出液の TLC 分析は、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ のみで、11 β -エピマーがないことを示し、こうしてボロハイドライド還元生成物に対して C₁₃ の構造立体化学を確認した。

3. 乾燥した、酸を含まないキシレン 40 ml 中における $\text{PGF}_{2\alpha}$ 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) 2.90 g、2,2'-ジビリジルジサルファイド 1.10 g 及びトリフェニルホスフィン 1.31 g の溶液を 25°で 2 時間かきまぜた。次に混合物をキシレン 800 ml で希釈し、遠流下に 24 時間加熱した。キシレンを真空中で 30~35°で除去すると、暗赤色の残留物を生じた。

残留物を、ベンゼンと共に詰められ溶解される中性シリカ 450 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。初濃度の始めの 200 ml を捨て、50 ml フラクションを集めた。TLC によつて均質な

フラクション (フラクション30~48) を一緒にすると、純粋な $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) を生じた。赤外線吸収帯は 3100、3050、1730、1590、1480、1440、1420、1325、1260、1220、1180、1140、1110、1000、970、905、900、875、740、710、及び 700 cm^{-1} 。

4. $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン 9,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) 2.20 g、テトラヒドロフラン 100 ml、水 80 ml、及び 85% 硫酸 20 ml の混合物を 45° で 2 時間かきまぜて加熱した。反応混合物を真空中で元の量の約半分まで濃縮し、水を加え、生成物を 3:1 の酢酸エチル/ヘキサンでの抽出によつて分離した。一緒にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させると、残留物を生じた。

残留物を、25% 酢酸エチル/ヘキサンと共に詰め、次のとおりに分離 (14 ml フラクション) される中性シリカ 125 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。

溶 媒	化 合 物	Rf
70% 酢酸エチル/ 30% ヘキサン	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン	0.23
	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン	0.52
	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン	0.48

比較のため、ラクトン類の最も極性の高いラクトンの $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン ($R_f = 0.23$) は POE_2 メチルエステルと同様 TLC 移動度をもっている。

実施例 38 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン

実施例 36 A 及び B の手順に従うが、 POD_2 の代わりに POD_3 を使用して、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンがえられる。

実施例 39 (15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン

実施例 36 の手順に従うが、 POD_2 の代わりに (15S) 15-メチル POD_2 ($U.S. 3,878,239$) を使用して、(15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンがえられる。

同様に、実施例 36 の手順において POD_2 の代わりに (15R) 15-メチル POD_2 、(16S) 16-メチル POD_2

特開 457-1034 (27)

40% 酢酸エチル/ヘキサン 800 ml (単一フラクション)

55%	"	800 ml
70%	"	1000 ml

TLC によつて均質なフラクションを一緒にすると、実施例 36 A の手順によつてつくられる生成物と同じ赤外線スペクトルをもつ純粋な $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンを生じた。

実施例 37 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、及び $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンの TLC 行動。

$\text{POF}_{2\alpha}$ の三つの可能なラクトン類の TLC 移動度を有意義な範囲で比較するため、これらを移すための標準系により同じプレート上で実験した。各プレート (2 x 8 インチ) を同じ溶媒で視覚化する前に 2 回続けて洗脱。

溶 媒	化 合 物	Rf
20% アセトン/ 80% 塩化メチレン	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,9-ラクトン	0.25
	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン	0.54
	$\text{POF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン	0.45

及び (16R) 16-メチル POD_2 を使用して、それぞれ (15R) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、(16R) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン及び (16R) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンがえられる。

実施例 40 POE_2 1,11-ラクトン

アセトン中の $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンの溶液を実施例 3 の方法によつて対応する 15-モノトリメチルシリルエーテルへ転化する。クロマトグラフィによる精製後、 $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン 15-トリメチルシリルエーテルを実施例 3 の手順によつてコリンズ試薬で酸化させると、 POE_2 1,11-ラクトン 15-トリメチルシリルエーテルを生成する。粗製材料をクロマトグラフィによつて精製し、実施例 3 の方法によつて希くえん酸中で加水分解すると、粗製 POE_2 1,11-ラクトンを生ずる。注意深いクロマトグラフィ又は結晶化によつて、本質的に純粋な形の POE_2 1,11-ラクトンを生ずる。

実施例 41 POE_2 1,11-ラクトン

同様に、実施例 36 の手順において $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンにかえると、 POE_2 1,11-ラクトンがつく

られる。

同様に $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラク톤の代わりに (15S) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、(15R) 15-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、(16S) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、及び (16R) 16-メチル $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンを使用して、それぞれ (15S) 15-メチル $\text{POE}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、(15R) 15-メチル $\text{POE}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、(16S) 16-メチル $\text{POE}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン、及び (16R) 16-メチル $\text{POE}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトンがつくられる。

実施例 42 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン

13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{POF}_{2\alpha}$ (エント-13-デヒドロ-15-エビプロスタグランジン $\text{POF}_{2\alpha}$ (ジエイ・フリード及びシー・エイ・チ・リン、J. Med. Chem. 16巻 429頁 (1973年) の化合物 2) としても知られている) の溶液を、フリード及びリンが化合物 2 のメチルエステルについて記載 (前掲) しているとおり、11,15-ビス (トリメチルシリルエーテル) 及び対応するトリ

ルを生ずる。こうしてつくられる粗生成物を精製せずに、15-シリル基を除くために実施例 24-C の、及び選択的に 9-アセテートを除くために実施例 36A-3 の手順によつて、次々に処理する。こうしてつくられる粗生成物を中性シリカ上のクロマトグラフィーの繰返しによつて精製すると、本質的に純粋な 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラク톤を生ずる。

実施例 43 13,14-ジヒドロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン

(実施例 33 の手順によつてつくられる) 13,14-ジヒドロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,9-ラク톤を、実施例 36B-1b の手順によつてトリフェニルシリルクロライドで処理すると、11,15-ビス (トリフェニルシリルエーテル) を生ずる。ビスエーテルをオーメタノール性水酸化ナトリウムでけん化すると 13,14-ジヒドロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 11,15-ビス (トリメチルシリルエーテル) を生じ、これをピリジン中で無水酢酸により室温で 3 時間、続いて水で処理すると、13,14-ジヒドロ- $\text{POF}_{2\alpha}$ 9-アセテート 11,15-ビス (トリ

特開 昭 52-1034 (28)

メチルシリルエステルの混合物に転化する。シリル混合物を無水酢酸及びピリジンで直接に 3 時間室温で、続いて水で処理すると、9-アセテートを生じ、次にシリル保護基を除くためジラスチックアシッドで処理し、生ずる粗製 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{POF}_{2\alpha}$ 9 β -モノアセテートをエーテル中へ抽出する。抽出液を洗い、乾燥して残留物まで蒸発させる。残留物を中性シリカ上のクロマトグラフィーによつて精製し、TLC 分析によつて本質的に純粋なフラクションを一掃にする。

こうして得られる精製された 9-モノアセテートを 0 で DMF 中の α -ブチルジメチルシリルクロライド及びイミダゾールで 15 分処理すると、対応する 9 β -モノアセテート 15-モノ- α -ブチルジメチルシリルエーテル) を含有する混合物を生じ、これをくり返しクロマトグラフィーによつて精製後、実施例 36A-2 の手順で $\text{POF}_{2\alpha}$ 9,15-ジアセテートの代わりに使用すると、粗製 13,14-ジデヒドロ-8 β ,9 β ,11 β ,12 α - $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン 9-アセテート 15- α -ブチルジメチルシリルエーテ

メチルフェニルエーテル) を生ずる。こうしてつくられる生成物をシリカ上のクロマトグラフィーによつて精製し、次にシリル基を除くために実施例 36B-4 の手順で処理すると、クロマトグラフィーによる精製後、本質的に純粋な 13,14-ジヒドロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 9-アセテートを生ずる。

こうしてつくられるモノアセテートを、0 で DMF 中の α -ブチルジメチルシリル及びイミダゾールで 20 分間処理して選択的にシリル化すると、13,14-ジヒドロ $\text{POF}_{2\alpha}$ 9-アセテート 15- α -ブチルジメチルシリルエーテルを含有する混合物を生ずる。クロマトグラフィーによる精製をくり返してから、こうして得られる材料を 36B-3 の手順によつて処理すると、クロマトグラフィーによる精製後、13,14-ジヒドロ- $\text{POF}_{2\alpha}$ 1,11-ラクトン 9-アセテート 15- α -ブチルジメチルシリルエーテルを生ずる。中間の精製をせずに保護基を実施例 24-C 及び 36A-3 の方法によつて選択的に除去する。こうしてつくられる生成物のクロマトグラフィーによる精製は、本質的に純粋な形の 13,14-ジヒ

ドロポロ 1,11-ラクトンを生ずる。

特開 昭52-1034 (29)
手続補正書(方式)
昭和51年8月4日

印 紙

特許庁長官 片山石郎 殿
(特許庁審判長 殿)
(特許庁審査官 殿)

出願人 シ アップジョン カンパニー

代理人 弁理士 佐々井 彌太郎

- 1 事件の表示 昭和51年 特許第 69847 号
- 2 発明の名称 合成物と方法
- 3 補正をする者

事件との関係 出願人

住 所 アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー
ヘンリエンダストリート 501

氏 名 シ アップジョン カンパニー

- 4 代 理 人

住 所 ~~〒100 東京都千代田区丸の内一丁目4番4号~~
仲38号館305A号

(6601) 氏 名 弁理士 佐々井 彌太郎
電話 354-2411-75403
電話 354-1285(代)~6

- 5 補正命令の日付 自発補正
- 6 補正により増加する発明の数 増加せず
- 7 補正の対象 願書「優先主張、出願番号の項」
- 8 補正の内容 補正願書の提出

特 許 願

昭和51年8月4日

特許庁長官 片山石郎 殿

1. 発明の名称

ドロポロ 1,11-ラクトン
合成物と方法

2. 発 明 名

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

住 所 ラベンスワッド 7422

氏 名 ゴードン レオナード ベンダイ

3. 特許出願人

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

住 所 ヘンリエンダストリート 501

名 称 (氏名) シ アップジョン カンパニー

代表者 マリー アール ウェルチ

住 所 アメリカ合衆国

4. 代 理 人

住 所 ~~〒100 東京都千代田区丸の内一丁目4番4号~~
仲38号館305A号

(6601) 氏 名 弁理士 佐々井 彌太郎

電話 354-1285(代)~6

5. 添付書類の日付

- (1) 明細書
- (2) 委任状及びその訳文各
- (3) 優先権証明書及びその訳文各
- (4) 願書副本

1通

1通

1通

1通

以上

This Page Blank (uspto)